

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

N

816

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacqueline JUSTER

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 22 Juin 1912, à Jassy (Roumanie)

Contribution à l'étude des Erythroblastoses de l'Adulte

Travail du Service du Professeur agrégé DUVOIR

Président : M. CLERC, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1937

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacqueline JUSTER

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 22 Juin 1912, à Jassy (Roumanie)

Contribution à l'étude des Erythroblastoses de l'Adulte

Travail du Service du Professeur agrégé DUVOIR

Président : M. CLERC, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1937

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	ETROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIÈRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CONÉO.
Clinique des maladies infectieuses	DESSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	ENCRMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	PIERRE DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SERGENT.
Clinique propédeutique	DEZANÇON.
Clinique de la Tuberculose	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologique	LAUBRY.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

MM.

Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale BARIETY.
 Pathologie médicale.... BÉNARD HENRI.
 Pathologie médicale.... BERNARD ETIENNE.
 Hydrologie..... BEZANÇON Justin.
 Pathologie médicale.... BOULIN.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale.... CATHALA.
 Pathologie médicale.... CHEVALLIER.
 Pathologie médicale COSTE.
 Physique DOGNON.
 Urologie FEY.
 Parasitologie GALLIARD.
 Bactériologie GASTINEL.
 Pathologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
 Physiologie GAYET.
 Histologie GIROUD.
 Pathologie médicale.... HAGUENAU.
 Oto-rhino-laryngologie .. HALPHEN.
 Pharmacologie HAZARD.
 Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Hygiène JOANNON.
 Chimie biologique..... LABBÉ HENRI.
 Obstétrique LACOMME.

Pathologie chirurgicale.. FUNCK.
 Obstétrique LANTUÉJOUL.
 Pathologie médicale.... LAROCHE Guy.
 Pathologie médicale LELONG.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale.. LEVEUF.
 Pharmacologie Mlle J. LEVY.
 Neurologie et Psychiâtrie L'ÉVY-VALENSI.
 Pathologie médicale.... MOREAU.
 Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
 Pathologie médicale.... MOUQUIN.
 Anatomie pathologique.. OBERLING.
 Pathologie chirurgicale.. PETIT LUTHER.
 Médecine légale..... PIÉDELIEVRE.
 Obstétrique PORTES.
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Chimie biologique..... SANNIÉ.
 Pathologie chirurgicale.. SÉNÈQUE.
 Pathologie expérimentale TROISIER.
 Pathologie médicale.... TURPIN.
 Obstétrique VIGNES.
 Pathologie chirurgicale.. WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Pharmacologie BUSQUET.
 Physiologie CHAILLEY-BERT.
 Obstétrique GUÉNIOT.

Pathologie chirurgicale.. LARDENNOIS.
 Anatomie pathologique.. LEROUX.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
B. AMI.	} Clinique médicale	BASSET.	} Clinique chirurgicale
LAJOUANINE.		BROCC.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
RULE.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUENU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VALLERY-			
RADOT.			
SEZARY.			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale..		
GUENIOT.			
LE LORIER.			
LEVY-SOLAL.			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.
Stomatologie.....	RUPPE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS.

ALL

A Monsieur le Professeur A. CLERC

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ

MÉDECIN DE L'HOPITAL DE LA Pitié

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui m'a fait le grand honneur de
présider cette thèse.*

*En témoignage de ma profonde
reconnaissance.*

A MON MAITRE

le Docteur M. DUVOIR

PROFESSEUR AGRÉGÉ DE MÉDECINE LÉGALE
CHARGÉ DE COURS A L'INSTITUT D'HYGIÈNE

ET DE MÉDECINE DU TRAVAIL

MÉDECIN DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A Monsieur le Docteur A. AMELINE

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ
CHIRURGIEN DES HOPITAUX

A Monsieur le Docteur L. POLLET

MÉDECIN DES HOPITAUX

DOCTEUR EN DROIT

A Monsieur le Docteur F. LAYANI

MÉDECIN DES HOPITAUX

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Monsieur le Professeur NOBECOURT

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE DES ENFANTS

A LA FACULTÉ

MÉDECIN DE L'HOPITAL DES ENFANTS-MALADES

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Monsieur le Docteur A. BASSET

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ

CHIRURGIEN DE L'HOPITAL BEAUJON

Monsieur le Docteur FAROY

MÉDECIN DE L'HOPITAL BICHAT

Monsieur le Docteur RAVINA

MÉDECIN DES HOPITAUX

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DE NEUILLY

Monsieur le Docteur R. VAUDESCAL

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ

Monsieur le Docteur R. de BRUN du BOIS NOIR

MÉDECIN DES HOPITAUX

Monsieur le Docteur MEUGE

CHIRURGIEN DE L'HOPITAL DE NEUILLY

A Monsieur le Docteur R. DERON

ASSISTANT A L'HOPITAL BICHAT

A Monsieur le Docteur CAYLA

A MM. les Docteurs Jeanne DELON, M. GANDY,
de PERSETTI de la ROCCA, LOUVET.

A mes collègues et amis

INTRODUCTION

Les Erythroblastoses de l'adulte, grâce à des travaux récents, parmi lesquels ceux de Prosper-Emile Weil et de ses élèves sont au premier plan, méritent d'occuper une place importante dans la nosologie des splénomégalties chroniques.

Cette affection est caractérisée par l'association d'une myélocytose plus ou moins marquée et d'une érythroblastose considérable. La prolifération anormale des éléments embryonnaires du sang peut être mise en évidence par l'étude de la formule sanguine, ou au contraire rester cantonnée dans les centres de l'hématopoïèse.

Quoi qu'il en soit, cette maladie se présente au double point de vue clinique et anatomique comme un processus local touchant de façon élective le foie et la rate, prédominant sur cette dernière. C'est dire l'intérêt de la ponction de ces organes, actuellement de pratique courante, qui a précisé les caractères hématologiques de l'affection, révélé l'existence de formes cryptogénétiques, et permis de faire entrer dans le cadre des érythroblastoses des syndrômes jusque là décrits sous des noms divers.

Nous avons été amenés à notre étude sur la splénomégalie érythroblastique de l'adulte par l'observation d'une malade atteinte de crypto-érythroblastose, traitée par splénectomie, que notre maître M. Duvoir présenta à la Société Médicale des Hôpitaux le 28 mai 1937; et nous tenons à le remercier de nous avoir permis d'examiner cette malade à plusieurs reprises.

Les résultats favorables de l'intervention chirurgicale nous ont conduits à rechercher les cas analogues, publiés dans la littérature. Si les problèmes diagnostiques que pose cette affection sont en partie résolus, la discussion reste ouverte en ce qui concerne son étiologie et sa thérapeutique.

HISTORIQUE

La splénomégalie chronique érythroblastique ou érythroblastose de l'adulte est l'appellation nouvelle de faits antérieurement connus. L'historique de la question comporte trois périodes successives :

Dans une première phase on retrouve la description de faits anatomo-cliniques, relatés sous des noms divers et restant sans liaison entre eux. C'est ainsi qu'en 1904 P.-E. Weil et Clerc décrivent la « *splénomégalie chronique avec anémie et réaction myéloïde du sang* », et insistent sur l'augmentation considérable du volume de la rate, qu'accompagnait une hépatomégalie plus modérée. Du point de vue hématologique, le signe capital était l'abondance des hématies nucléées, à prédominance normoblastique.

Ces faits ont été repris et précisés en 1904 par Vaquez et Aubertin. Sous le nom « *d'anémie splénique myéloïde* », que des travaux antérieurs avaient déjà contribué à individualiser.

Grestsel en 1866 emploie pour la première fois le terme *d'anémie splénique*. Muller en 1867 décrit les *pseudo-leucémies spléniques*. Strümpell en 1872 re-

prend la description de l'anémie splénique. Brühl en 1891 décrit une splénomégalie primitive qui porte dans les publications ultérieures le nom de *Maladie de Brühl*. Enfin Cabot en 1900 décrit chez l'adulte une anémie avec hypersplénomégalie, comparable à celle de l'enfant.

Mais c'est à Vaquez et Aubertin que revient le mérite d'avoir montré qu'il s'agissait d'une « maladie distincte » qu'ils ont située entre l'Anémie Pernicieuse et la Leucémie Myeloïde. Ils décrivent comme caractères distinctifs de l'affection la présence d'hématies nucléées, signe essentiel, la réaction myelocytaire, signe accessoire. Ils signalent les déformations globulaires très marquées, sans rapport avec l'intensité de l'anémie, qui est variable. Enfin ils insistent sur le fait que ces états ne se transforment jamais en leucémies. Il ne faut donc pas les considérer comme des états prémonitoires, ou des formes larvées de celles-ci.

Nous retrouvons ici tous les caractères de l'érythroblastose.

Dans une autre série de faits c'est l'abondance des *mégacaryocytes*, trouvés soit à l'examen du sang, soit surtout à l'examen histologique des organes hématopoïétiques, qui avait frappé les auteurs.

Rathery, dans une communication du 1^{er} février 1902 à la Société de Biologie, rapporte sous le nom de « *Splénomégalie du type myéloïde sans myélocythémie* » l'observation d'un malade chez lequel l'examen anatomique révéla l'existence d'une forte proportion

de *mégacaryocytes* accompagnant une réaction crypto-myelocytaire.

Favre, Croizat et Guichard dans leurs communications au xxii^e Congrès de Médecine de Paris (11 octobre 1932), individualisent la « *Myélose aleucémique mégacaryocytaire* » qui en 1933 fit l'objet de la « Thèse de Dumont. Ces auteurs insistent sur l'intérêt du système mégacaryocytaire, dont l'intensité de la réaction contribue à affirmer l'autonomie de l'affection.

Les mêmes caractères furent décrits et individualisés par P.-E. Weil et Chevallier sous le nom de « *Splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire* ». Mais actuellement P.-E. Weil, revenant sur l'interprétation de ces faits, les rattache au groupe des érythroblastoses : « Ce n'est qu'un chapitre particulier de l'érythroblastose, et les formes cellulaires les plus représentées dans ces cas sont toujours, malgré le polymorphisme des frottis, les divers types d'érythroblastes. »

C'est ainsi que dans une deuxième période, toute récente, grâce à la pratique systématique de la ponction des centres de l'hématopoïèse, P.-E. Weil et ses élèves ont pu faire la synthèse de faits anciennement connus, dont ils ont établi le groupement nosologique.

Enfin, dans une troisième phase qui représente l'état actuel de la question, l'attention est attirée sur la fréquence relative des érythroblastoses de l'adulte, et les travaux en cours tendent à préciser son étiologie, à fixer sa ligne thérapeutique.

SYMPTOMATOLOGIE

TABEAU CLINIQUE

L'érythroblastose s'observe en général chez des sujets d'âge avancé, entre 40 et 60 ans. Sur 18 malades 7 atteignaient ou dépassaient la soixantaine, 4 la cinquantaine. Seule la malade de M. Duvoir était âgée de 22 ans. Le sexe féminin semble atteint avec une plus grande fréquence.

Le début de l'affection est extrêmement insidieux : on ne saurait assez insister sur sa latence, sur la longue conservation d'un parfait état général.

Les premières manifestations en sont parfois une asthénie progressive, un amaigrissement, de la dyspnée pouvant aller jusqu'à obliger le malade à interrompre toute activité. Rarement ce sont les hémorragies qui ouvrent la scène. Le malade de MM. E. May et Layani, qui fit une hémorragie intestinale abondante, semble unique. Cependant on retrouve fréquemment une tendance aux petites hémorragies, aux ecchymoses. Le plus souvent ce sont des phénomènes douloureux de l'hypocondre gauche qui attirent l'attention sur le signe essentiel de l'affection : *la splénomégalie*.

Tantôt il s'agit de sensations de pesanteur liées à l'accroissement progressif du volume de la rate. Tantôt de véritables crises douloureuses, correspondant à de la périsplénite, ou à de petites hémorragies sous-capsulaires.

Mais ce sont là des signes inconstants; et il n'est pas rare qu'une splénomégalie absolument latente soit une découverte d'examen, sans qu'il soit possible d'en préciser le début.

Le volume de la rate atteint en général des proportions énormes, dépassant même celui des rates de leucémie myéloïde. Elle envahit toute la partie gauche de l'abdomen, descendant jusqu'au petit bassin, atteignant la ligne ombilicale. Il ne s'agit pas d'une ptose splénique : la matité thoracique remonte jusqu'au 4^e espace intercostal.

C'est une hypertrophie homéomorphe : la rate augmentée de volume a gardé sa forme générale, et l'on retrouve les incisures caractéristiques de son bord antérieur. Le plus souvent indolente à la palpation, sa consistance est ferme, sa surface lisse; enfin elle garde longtemps une certaine mobilité.

L'hypertrophie hépatique accompagne la splénomégalie : tout en restant plus modérée elle en présente les caractères : le foie dépasse de trois ou quatre travers de doigts les fausses-côtes; il est ferme, lisse, indolent. Cette hépatomégalie ne manque jamais, et M. P.-E. Weil dit avoir toujours observé des érythroblastoses à forme spléno-hépatique. Cependant l'atteinte plus discrète du foie permet de suppo-

ser qu'il n'est touché que secondairement par le processus prolifératif.

A côté de ces deux signes essentiels on peut voir tantôt un *syndrome anémique*, tantôt au contraire de l'*érythrose cutanéomuqueuse*, qui confèrent au tableau clinique des aspects particuliers que nous retrouverons en étudiant les formes cliniques.

Parfois l'atteinte hépatique se signale par du subictère, un petit syndrome hémorragique : épistaxis, gingivorragies, ecchymoses. Mais on ne trouve chez ces malades ni ascite, ni circulation collatérale.

Enfin il n'y a pas d'hypertrophie ganglionnaire, pas de douleurs osseuses. Ce sont là des éléments négatifs dont nous verrons toute la valeur dans la discussion du diagnostic.

Tel est le tableau clinique schématique de la splénomégalie érythroblastique, dont l'évolution le plus souvent insidieuse, apyrétique se chiffre par années.

ÉTUDE DU SANG

L'examen du sang doit être systématiquement pratiqué devant toute splénomégalie. En ce qui concerne l'érythroblastose ses données sont variables : tantôt il permet d'affirmer le diagnostic montrant une formule caractéristique, tantôt il reste négatif. Il faut savoir alors poursuivre les investigations, faire une ponction de la rate qui a révélé l'existence et la fréquence des formes cryptogénétiques. Nous étudierons

d'abord les résultats de l'examen du sang dans l'érythroblastose normale.

1° *Numération.*

La numération des globules rouges permet de distinguer deux cas, répondant à deux grandes formes cliniques de l'affection :

a) la *forme polyglobulique*, où le nombre des hématies est augmenté. Cette polyglobulie dépasse rarement 6 millions.

b) la *forme anémique*, où la diminution des globules rouges varie entre 3 et 4 millions.

Dans les deux cas : le *taux des globules blancs* peut être élevé de 15 à 30.000, ou rester normal.

Les *hématoblastes* sont normaux ou légèrement diminués.

En raison de la variabilité de ces chiffres c'est la formule sanguine qui offre le plus d'intérêt.

2° *Formule.*

Elle est essentiellement caractérisée par l'association d'une réaction érythroblastique intense, et d'une réaction myélocytaire modérée.

La réaction érythroblastique se traduit par la présence d'*hématies nucléées* ou érythroblastes dans la proportion de 100 à 200 % d'éléments leucocytaires. Elles se présentent sous forme de *normoblastes*, cellules de 7 à 9 μ à protoplasme hyalin, dont le noyau en tache d'encre est caractéristique ; on trouve parfois

des normoblastes à protoplasme polychromatophile ou basophile répondant à des formes plus jeunes.

Les *mégablastes* moins abondants que les précédents, mais dont la présence est constante, sont des cellules de 9 à 15 μ caractérisées par leur noyau dont la chromatine se dispose parfois en rayons de roue.

Les *promégablastes* ont un protoplasme basophile, un noyau vacuolaire et fissuré.

Les éléments de la *série myélocytaire* sont représentés par :

les *myélocytes* à granulations neutrophiles, éosinophiles ou basophiles;

les *promyélocytes* : formes plus jeunes que les précédentes, à granulations moins abondantes;

les *métamyélocytes* : à noyau encoché, légèrement réniforme;

les *myéloblastes* : à noyau clair, à protoplasme non granuleux.

L'ensemble de la réaction myélocytaire représente 5 à 10 % d'éléments leucocytes.

A côté de ces éléments on peut observer :

des cellules souches : absolument indifférenciées.

des hémocytoblastes;

des hémohistioblastes;

des formes de passage.

Enfin des *mégocaryocytes* : cellules géantes de 50 μ à noyau polylobé, bourgeonnant très coloré, à protoplasme vacuolaire.

Tels sont les éléments anormaux de la formule sanguine des érythroblastoses qui sont encore caractérisées par les *modifications des globules rouges*.

Ces modifications portant sur la taille, la coloration et la forme des globules rouges, présentent un grand intérêt diagnostique par leur importance et leur fréquence, qui dépassent celles de l'anémie Biermé-rienne.

- a) anisocytose : globules géants de 10 à 12 μ ; globules nains de 3 à 5 μ .
- b) anisochromie : l'abondance d'hématies hypochromes explique la faible teneur de sang total en hémoglobine.
- c) poikilocytose : caractère le plus frappant, surtout par l'ovalocytose qui atteint souvent 10 %.

Plus rarement on peut trouver :

des fragments de globules rouges; des fragments d'enveloppes vidées, figurant des anneaux, ou des huit de chiffres; des hématies ponctuées; des Corps de Jolly; des Anneaux de Cabot.

Mais il est rare de trouver tous ces éléments réunis; et dans la forme cryptogénétique, dont la formule sanguine peut à première vue paraître normale, il faut s'attacher à la recherche : d'une hématie nucléée surtout caractéristique s'il s'agit d'un mégalo-blaste ; d'une modification des globules rouges, surtout intéressante si elle coïncide avec un taux globulaire normal ou une très légère anémie; d'un mégacaryocyte, rare mais suffisant au diagnostic.

L'étude physico-chimique du sang montre parfois de légères modifications du temps de saignement et de coagulation, un caillot irrétractile.

Le temps de sédimentation est normal.

La résistance globulaire peut être légèrement diminuée.

Le sérum souvent opalescent, traduit un état de cholémie.

Le dosage de l'urée, du sucre, de la cholestérine, des sérine et globuline n'apportent aucune caractéristique à retenir.

PONCTION DE LA RATE

Nous avons déjà insisté sur sa valeur diagnostique qui réside dans la constance des données fournies par les frottis de pulpe splénique, quel que soit le stade évolutif, ou la forme clinique de l'affection.

Nous reproduisons ici à côté d'un Splénogramme Normal, un Splénogramme d'érythroblastose, emprunté à l'excellente thèse de S. Perlès.

<i>Splénogramme Normal.</i>		<i>Splénogramme d'érythroblastose</i>	
Poly-neutro	12	Poly-neutro	5.5
Poly éosino	2	Poly-baso	0.25
Lympho adultes	19	Poly-éosino	0.25
Lympho jeunes	2	Lympho	1
Grands lympho	49	Myélo-neutro	12.50
Monocytes	14	Promyélo	4
Plasmocytes	2	Hémocytoblastes	5
Fond : peu épais, légèrement granuleux.		Hémohistioblaste	4.50
Hématoblastes : peu nombreux.		Promégalo-blaste	8
Globules rouges : normaux.		Mégalo-blaste	10
Peu d'éléments 4 à 5.		Normoblaste	49
Aspect lymphocytaire avec quelques cellules jeunes.		Fond épais, granuleux, débris cellulaires.	
		Hématoblastes : nombreux.	
		Globules rouges : nombreux.	
		Mégacaryocytes : quelques uns	
		Lame riche en éléments.	
		Mitoses très nombreuses.	

Les caractères essentiels fournis par la Ponction de la Rate sont donc :

- la richesse des éléments des frottis;
- la diminution des leucocytes non granuleux;
- la myélocytose forte, surtout neutrophile de 9 à 10 %; la myélocytose basophile et éosinophile n'étant que de 1 à 3 %;
- la présence de formes plus jeunes que dans le sang : promyélocytes; hémocytoblastes; hémohistoblastes; ne manquant jamais dans la proportion de 1 à 6 %;
- la prédominance de la réaction érythroblastique normo-mégaloblaste, avec une proportion marquée d'éléments en caryocynèse;
- la présence de *mégacaryocytes* sous différents aspects : forme jeune à noyau bourgeonnant, succulent, forme dégénérée à noyau pycnotique, avec fréquentes figures de phagocytose.
- Enfin l'augmentation des hématoblastes qui, dans le sang, sont diminués.

PONCTION DU FOIE

Aux données de la ponction de la rate on peut ajouter celles de la ponction du foie. Ponction qui, pratiquée sur une hépatomégalie suffisante, ne présente aucun danger. Les résultats concordent à quelques nuances près avec ceux du splénogramme.

La réaction érythroblastique est importante de 60

à 75 %. Mais ici elle se caractérise par une prédominance de mégalo blastes.

Le foie semble donc retrouver ses fonctions hématopoïétiques au début de la vie embryonnaire où il produisait d'abord et surtout de grandes hématies nucléées.

La *réaction myélocytaire* est représentée par une majorité d'éléments neutrophiles, et de formes jeunes.

Enfin on y retrouve de façon constante des mégacaryocytes; ainsi que les déformations des globules rouges déjà décrites.

PONCTION DE LA MOELLE STERNALE.

Il est intéressant de signaler que la moëlle osseuse ne semble pas participer au processus. C'est ce qui a permis à P.-E. Weil d'affirmer que l'affection, du moins au début de son évolution, et pendant longtemps, reste localisée au couple spléno-hépatique, ce qui la distingue nettement de la leucémie myéloïde, qui est une maladie de tout le système hématopoïétique.

Cependant au cours de l'évolution peuvent apparaître sur les frottis médullaires des images comparables à celles des frottis spléniques ou hépatiques.

FORMES CLINIQUES

Parmi les différents aspects cliniques de la splénomégalie chronique érythroblastique de l'adulte nous

avons vu que la *forme hépato-splénique* était la plus fréquente.

L'augmentation du volume du foie reste le plus souvent au second plan. Mais il est des cas où l'hépatomégalie égale la splénomégalie; à l'opposé, un foie cliniquement normal a pu se révéler hypertrophié à l'autopsie.

La forme *polyglobulique* ou spléno-polyglobulique s'accompagne d'*érythrose* cutanéomuqueuse. La malade qui fut présentée à la Société Médicale des Hôpitaux le 22 mai 1936 par P.-E. Weil et Isch-Wahl, en est un exemple.

La polyglobulie sanguine est en général modérée, ne dépassant pas 6 millions.

L'érythrose et la polyglobulie sont seules à caractériser cette forme qui par ailleurs présente les signes cliniques et hématologiques habituels de l'affection.

Plus fréquente que la précédente est la *forme anémique*; la diminution des globules rouges est plus ou moins marquée, mais progressive et particulièrement rebelle aux thérapeutiques habituelles. Du point de vue clinique elle réalise le tableau des anémies graves cryptogénétiques. C'est cette forme qui fut autrefois décrite sous le nom d'Anémie Splénique, ou de Splénomégalie chronique avec anémie et réaction myélocytaire du sang.

La *forme mégacaryocytaire* est caractérisée par l'abondance des éléments mégacaryocytaires accompagnant les réactions myélocytaires et érythroblas-

tiques habituelles de l'affection. Cette forme avait été décrite sous le nom de « splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire » ou de « myélose aleucémique mégacaryocytaire ».

Enfin, la *forme cryptogénétique* dont la relative fréquence a été démontrée par la ponction de la rate qui vient ici suppléer à l'insuffisance des données de l'examen du sang. Sur 6 observations récentes de splénomégalie érythroblastiques réunies par P.-E. Weil, 4 sont des crypto-érythroblastoses.

Nous avons vu dans ce cas, l'importance qu'il faut attribuer à toute modification sanguine, fût-elle minime. C'est dire qu'il faudra étudier minutieusement et longuement les lames de sang, répéter les examens. La spléno-contraction adrénalinique pourra être tentée mais il est rare qu'elle agisse sur une rate scléreuse. Des modifications sanguines peuvent apparaître au cours de l'évolution de cette forme. Aussi peut-on la considérer comme un stade de début de l'érythroblastose typique.

EVOLUTION

L'évolution des érythroblastoses est extrêmement lente. Nous avons vu qu'il est difficile d'en fixer le début réel. La splénomégalie apparue insidieusement, lentement progressive, peut-être longtemps tolérée.

Pendant des mois, des années même, l'état général est conservé, la température normale tout au plus un léger amaigrissement peut traduire l'atteinte de l'organisme.

Mais cette évolution conduit fatalement le malade à la mort. Après une longue période de tolérance on voit apparaître des phénomènes en rapport avec l'énormité de splénomégalie, ou des signes d'anémie progressive et rebelle aux thérapeutiques habituelles.

La mort survient le plus souvent dans un tableau d'anémie grave, parfois hâtée par un épisode infectieux intercurrent.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'erythroblastose de l'adulte n'est pas un diagnostic strictement clinique, car ni les caractères de la splénomégalie ni les signes qui l'accompagnent ne suffisent à caractériser l'affection.

C'est à l'examen du sang, et s'il est peu concluant, à la ponction des centres hématopoïétiques qu'il revient d'affirmer la nature de cette splénomégalie chronique, signe dominant et souvent unique qui centre les problèmes diagnostiques.

Ceux-ci seront d'ailleurs différents pour chaque aspect clinique. Nous les envisagerons successivement pour les formes :

- spléno-hépatique ;
- anémique ;
- polyglobulique ;
- cryptogénétique.

1° En ce qui concerne le *diagnostic des formes spléno-hépatiques*, nous ne nous attarderons pas au diagnostic classique de *cirrhose splénomégalique*, actuellement rangée dans le groupe des cirrhoses-spléniques, qui peut parfois être discuté en raison :

d'un syndrome hémorragique, de signes d'insuffisance hépatique.

Mais en général ces signes sont peu marqués, et surtout jamais on ne trouve au cours de l'érythroblastose des signes de cirrhose proprement dits : jamais on n'observe ni ascite, ni circulation collatérale.

D'autre part, la splénomégalie érythroblastique dépasse par son volume celle qu'il est habituel de rencontrer au cours des cirrhoses.

Il en est de même pour le *syndrome de Banti* dont la spléno-hépatomégalie s'accompagne de signes de cirrhose, de troubles digestifs, d'hémorragies, d'anémie hypochrome à tendance mononucléaire et dont l'évolution est caractérisée par l'apparition successive de ces signes, venus s'ajouter à la splénomégalie primitivement isolée.

Plus important est le diagnostic de la *leucémie myéloïde* et des états sub-leucémiques.

Dans sa forme typique la leucémie myéloïde se traduit par une énorme splénomégalie qu'accompagne le plus souvent une hypertrophie hépatique, des adénopathies, et des douleurs osseuses révélant la diffusion du processus sur tout le système hématopoïétique.

L'examen du sang fait le diagnostic par l'aspect spécial, la bigarrure des lames, par l'énorme leucocytose allant de 100 à 300.000 éléments, accompagnant tous les éléments de la série myélocytaire.

Les frottis de pulpe splénique et de moëlle osseuse donnent les mêmes images.

Rappelons que la moëlle est toujours atteinte de façon précoce et prédominante.

Cependant certains aspects de la leucémie myéloïde peuvent la rapprocher de l'érythroblastose :

D'une part les *états subleucémiques* : où la leucocytose est plus modérée, 20 à 40.000 avec une myélocytose de 10 à 30 %; et une proportion de globules rouges nucléées de 1 à 2 %.

D'autre part des formes que certains auteurs nomment *érythroleucémies* dans lesquelles une forte réaction érythroblastique du sang accompagne une leucocytose relativement modérée et une réaction myélocytaire.

Ici encore c'est à la ponction de la rate et des autres centres qu'il revient de distinguer dans ces formes intermédiaires celles qui appartiennent à l'érythroblastose.

Certains cas jusque-là mal définis et classés dans le cadre d'attente des splénomégalias myéloïdes subleucémiques doivent en effet être rattachés au groupe des érythroblastoses.

2° *Les formes anémiques* de la splénomégalie érythroblastique peuvent, si l'anémie est marquée, faire discuter l'*anémie cryptogénétique de Biermer*. Elle présente en effet le même tableau clinique d'anémie grave : pâleur extrême des téguments et des muqueuses ; asthénie ; dyspnée ; présence de souffles cardiaques et vasculaires ; hémorragies.

Mais dans l'anémie Biermérienne jamais la rate

n'offre une hypertrophie aussi marquée, ni aussi régulièrement progressive. La déglobulisation est intense, mais les déformations des globules rouges sont moins fréquentes.

Enfin la réaction myélocytaire peut se voir. Elle s'accompagne généralement d'hématies nucléées, et apparaît par poussées survenant soit après une hémorragie soit en période d'amélioration lorsque l'anémie ne progresse plus. Ce sont là des phénomènes banaux au cours des anémies graves, que Dominici et Jolly ont étudiés dans les hémorragies expérimentales.

3° Les *formes polyglobuliques* posent le diagnostic de l'érythrémie ou *Maladie de Vaquez*.

L'érythrose cutanée et muqueuse peut se voir dans l'érythroblastose ; mais elle reste généralement plus discrète, et surtout elle ne s'accompagne pas des autres signes de l'érythrémie les troubles nerveux et digestifs, les douleurs, manquent ; les hémorragies sont rares.

Ce sont surtout les caractères sanguins qui distinguent les deux affections : la polyglobulie du type Vaquez est intense et essentiellement faite d'hématies adultes. On ne rencontre ni hématies nucléées ni hématies déformées ; et P. E. Weil dit qu'une splénomégalie polyglobulique accompagnée d'hématies nucléées, surtout s'il s'agit de mégalo blastes, est une érythroblastose.

1° Le diagnostic des *formes cryptogénétiques* de l'affection reste le plus difficile.

Tout le problème qui se pose ici est celui des splénomégalias primitives isolées ou accompagnées d'une hépato mégalie de plus en plus marquée, et pour le résoudre il est indispensable de faire appel à tous les moyens d'investigation directe des centres hématopoïétiques.

C'est ainsi seulement que l'on pourra éliminer un *syndrome de Banti* à sa première période, parfois très longue, de splénomégalie isolée, une *splénomégalie myéloïde aleucémique* dont les frottis de pulpe splénique ou de moëlle osseuse révèlent la nature montrant les images caractéristiques des leucémies.

Parmi les *splénomégalias infectieuses chroniques* nous ne ferons que citer la *Syphilis splénique* qui réalise rarement une forme tumorale isolée, et pour laquelle la recherche des stigmates de syphilis fait le diagnostic.

Quant à la *tuberculose splénique* elle peut également revêtir une forme chronique, réalisant une splénomégalie isolée. Le diagnostic sera basé sur la recherche d'un foyer tuberculeux primitif. La Cuti-Réaction, le Vernes-resorcine peuvent fournir des éléments de présomption.

La ponction de la rate enfin permet parfois de faire le diagnostic en ramenant du pus caséeux typique, ou en montrant la présence de B. K. sur les frottis de pulpe splénique.

Mais la tuberculose de la rate peut revêtir différentes formes anatomo-cliniques et d'autre part, nous avons vu que pour certains la tuberculose pouvait

être invoquée à l'origine des érythroblastoses. La limite entre les deux affections est donc mal tranchée, et peut-être existe-t-il une tuberculose splénique à forme de splénomégalie chronique érythroblastique ?

Parmi les splénomégalies parasitaires :

Le *paludisme chronique* peut également réaliser une splénomégalie fibreuse souvent énorme. La recherche des hématozoaires est le plus souvent négative même après spléno-contraction adrénalinique.

Mais ici le diagnostic est fondé sur les notions étiologiques retrouvées dans les antécédents. La ponction de la rate a permis dans certains cas de faire le diagnostic.

Le *Kala-Azar* qui est devenu une affection de nos pays se caractérise par une splénomégalie fébrile avec anémie et pigmentation brune. La ponction de la rate fait le diagnostic en mettant en évidence les *Leishmanies* en cause.

Enfin il nous reste à envisager le diagnostic des *splénomégalies tumorales*.

L'hypothèse de l'*endothéliome splénique* ou *Maladie de Gaucher* est rarement discutée même chez une malade jeune comme celle de l'observation de M. Duvoir. En effet cette affection malgré son insidiosité se révèle généralement dès l'enfance, présente un caractère familial sinon héréditaire, et son tableau clinique se complète plus ou moins rapidement par des manifestations hépatiques, hémorragiques, cutanées ou osseuses.

Nous ne ferons que citer la *lymphogranulomatose*

maligne dont la forme splénique pure est rare ; l'angiome, le lymphangiome kystique, qui ne sont en général que des découvertes d'intervention, pour ne retenir que les *sarcomes de la rate* :

La forme la plus fréquente en est le *splénome massif*. Mais il réalise une splénomégalie bosselée, douloureuse, dont l'augmentation de volume est extrêmement rapide et accompagnée d'une cachexie précoce : tous caractères qui l'opposent nettement à la splénomégalie érythroblastique. Ajoutons que la ponction de la rate montre des cellules néoplasiques, cellules géantes caractérisées par leur noyau énorme, bourgeonnant, souvent multiple, muriforme et caryocynétique. Quant au *Kyste Hydatique* de la rate, c'est un diagnostic d'exception qui ne peut se discuter que dans certaines conditions, et l'on recherchera la poussée d'urticaire, l'éosinophilie sanguine et la confirmation des réactions de Weinberg et Casoni.

En résumé, malgré la difficulté du diagnostic des érythroblastoses qui soulève tout le problème des splénomégalies chroniques, il faut s'efforcer à le rendre précoce, en associant aux données de la clinique celles de l'examen du sang et des ponctions couplées dont nous avons vu tout l'intérêt. Car de ce diagnostic dépendent les sanctions thérapeutiques, et de sa précocité, leurs résultats favorables.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

RATE

1) *Aspect macroscopique :*

Le poids varie entre 1 kg. et 3 kg. 300. La capsule présente des épaisissements, des plaques de périsplénite correspondant à des zones d'adhérences. A la coupe la rate est ferme, de couleur rouge foncée, portant le plus souvent la trace d'infarctus, d'aspect festonné, découpé.

2) *Aspect microscopique :*

Au faible grossissement, une vue d'ensemble de la coupe montre de grandes modifications de l'architecture normale :

Ce qui frappe d'emblée c'est d'une part la sclérose, d'autre part la congestion splénique.

La *sclérose* est marquée : de la capsule qui est modérément épaissie partent de larges bandes de tissu conjonctif adulte, qui ne sont que l'hypertrophie des cloisons normales.

De celles-ci se détache une fine sclérose pénicillée

qui isole un à un les éléments spléniques. Le réticulum est considérablement augmenté de volume. Cette sclérose pulpaire et réticulaire souligne les sinus veineux, et isole les cellules des cordons.

La *congestion splénique*, qui est le second caractère dominant, atteint surtout les sinus veineux qui paraissent gorgés d'éléments sanguins.

En certains points les cordons de Billroth sont également distendus et envahis.

Cette congestion confère au tissu splénique une homogénéité d'aspect qui rend impossible la distinction entre les sinus et les cordons. Quant aux follicules de Malpighi, ils sont rares et petits, étouffés par la sclérose ou dissociés par la congestion.

Enfin on trouve par places d'énormes nappes sanguines dont les éléments sont mal colorables, réalisant des infarctus.

L'étude des coupes au fort grossissement permet de préciser les caractères des éléments sanguins :

Dans les sinus ou cordons on trouve : outre les zones de globules rouges normaux, des hématies nucléées ; surtout des normoblastes, plus nombreux que les mégaloblastes et souvent en mitose ; d'abondants myélocytes ; des fibroblastes à noyau clair ; des hémocytoplastes ; des hémohistioblastes. Enfin : des splénoblastes analogues aux myeloblastes de la moëlle ; des splénocytes, cellules intermédiaires vers les lymphocytes spléniques ; des lymphocytes ; des plasmocytes ; surtout des mégacaryoblastes.

Ces divers éléments, sur l'intérêt desquels ont in-

sisté bien des auteurs, sont disposés de façon diverse. Tantôt peu nombreux ils sont parsemés au milieu des éléments, tantôt ils se groupent en véritables nids : zones aérolaires de coloration rouge vineux qui peuvent être visibles à la coupe de la pulpe splénique.

Ces zones, dont Césà Bianchi donne une description très détaillée, sont exclusivement formées d'éléments de la série rouge.

Les *plus petites* sont constituées par des éléments jeunes : hémocytoblastes ; proérythroblastes ; érythroblastes basophiles, disposés en ordre de la périphérie au centre. Les mégacaryocytes y sont rares.

Les *moyennes* sont formées de normoblastes et d'hématies adultes, entourant un ou plusieurs mégacaryocytes de type jeune à noyau clair et à protoplasme basophile.

Les *plus volumineuses* sont essentiellement faites de mégacaryocytes, au stade de maturité (protoplasme peu développé) accompagnés de plaquettes.

C'est en étudiant de près les mégacaryocytes que les auteurs ont pu préciser leur origine qui semble être locale, et leur évolution qui semble avoir pour point de départ les cellules réticulo-endothéliales.

Les cellules endothéliiformes, normalement aplaties le long des parois des sinus, subissent en effet, en certains points, des modifications. Elles se tuméfient, bombant dans la lumière vasculaire sous l'aspect de longs éléments fusiformes, parfois accolés par deux ou trois, qui finissent par se détacher comme un lambeau endothélial desquamé.

Par les modifications successives de ces cellules dont on peu retrouver tous les stades intermédiaires, se forme le mégacaryocyte.

A l'aspect habituel du mégacaryocyte tel qu'on le retrouve dans la moëlle osseuse ou cellule de Bizzozero, il faut donc ajouter : les *grandes cellules* à noyau plus isolé et clair, entouré d'un protoplasme basophile réduit, décrites par Ferrata sous le nom de mégacaryoblastes.

Les *cellules à deux noyaux* de Dominici qui seraient des mégacaryocytes en voie de formation.

Enfin : les *formes âgées* : à noyau pycnotique, à protoplasme très condensé à la périphérie.

Les *formes pseudo-karyokinétiques* où la chromatine se dispose en filaments rappelant les chromosomes mitotiques, qui ne seraient que des mégacaryocytes en voie de dégénérescence.

Ces mégacaryocytes, nous les retrouverons en étudiant l'aspect microscopique des infarctus dont nous avons signalé la fréquence dans les rates érythroblastiques.

Ces infarctus ont tous les caractères des infarctus thrombotiques : leur forme arrondie ou à contours polycycliques, l'existence dans les capillaires ou les vaisseaux voisins de thrombus.

Ceux-ci, situés le plus souvent dans les orifices veineux, contiennent dans les mailles d'un réticulum de fibrine des globules blancs et rouges mais surtout des mégacaryocytes à noyau bourgeonnant, typique, et d'innombrables plaquettes. On connaît le rôle des

mégacaryocytes dans la formation des plaquettes. Celles-ci ayant favorisé la production des thrombus.

FOIE

1) *Aspect macroscopique :*

Tantôt normal, tantôt augmenté de volume et de poids, le foie ne présente pas de déformations ni de périhépatite.

2) *Aspect microscopique :*

D'une façon générale le foie est moins touché que la rate, et l'on reconnaît en maints endroits son architecture normale. Les lésions qu'il présente sont analogues à celles de la rate :

Sclérose qui entoure les vaisseaux-portes.

Infiltration érythroblastique et myélocytaire sous forme de nodules, refoulant ou disloquant par places les travées hépatiques.

Présence de mégacaryocytes avec leurs différents aspects, isolés dans les espaces intrabéculaires, ou, plus souvent, centrant les îlots myélocytaires.

Ces cellules semblent ici dériver des cellules de Küpffer, et l'on retrouve aux dépens de celles-ci des images de tuméfaction réticulo-endothéliale.

Il est important de noter que la cellule hépatique est respectée et qu'il n'y a pas de signes histologiques de cirrhose.

MOELLE OSSEUSE

Nous avons vu que la ponction de la moëlle sternale, révélait sa non-participation au processus prolifératif du moins pendant une longue période de l'évolution de l'affection.

Cependant les examens histologiques pratiqués après autopsie, que rapportent les différents auteurs, montrent des résultats discordants. Si dans quelques rares cas la moëlle osseuse fut trouvée aplasiée, en dégénérescence graisseuse, le plus souvent elle était en hyperplasie manifeste ainsi qu'en témoignaient : la coloration rouge vif ; l'abondance des éléments : amas de globules rouges nucléées et nombreux mégacaryocytes dont le siège électif semble être le voisinage des capillaires ; L'hypertrophie du réticulum.

GANGLIONS

Ils sont le plus souvent normaux. Cependant on a pu y déceler une transformation myéloïde comme dans l'observation de Favre. De même dans l'observation de Speroni et Llambias, rapportée par Favre, Croizat et Guichard, tous les organes examinés : rate, foie, reins, moëlle osseuse, amygdales et ganglions participaient à un processus de « mégacaryocytose tissulaire » et présentaient les mêmes lésions nodulaires, caractérisées par des amas de cellules géantes :

polycaryocytes et mégacaryocytes avec leurs formes de transition.

Ce fait est rare et difficile à interpréter car habituellement les lésions se limitent au foie et à la rate, avec une très nette prédominance liénale.

Nous n'avons pas jusqu'à présent parlé des lésions spéciales que certains ont retrouvées tantôt au niveau de la rate, tantôt au niveau des ganglions. Ce sont des nodules pathologiques centrés par une substance anhiste, craquelée, ou acidophile, rappelant la nécrose caséuse. Cette substance est entourée de cellules épithéloïdes et d'une couronne de 3 ou 4 cellules du type lymphocytaire autour desquelles est une zone de myélocytes et de globules rouges nucléées. Dans ces nodules Hugonot et Sohier ont pu mettre en évidence par le Ziehl des bacilles acido-résistants.

De même Firket et Souza Campos ont trouvé des lésions tuberculeuses des ganglions médiastinaux et des nodules enkystés d'un poumon.

Favre observe des nodules caséux dans un ganglion.

Ces faits nous permettent d'aborder le Chapitre étiologique des érythroblastoses.

ETIOLOGIE

L'étiologie des érythroblastoses de l'adulte est encore obscure. Nous nous bornerons à signaler ici une série de faits qui par leur association plaident en faveur de l'origine tuberculeuse de l'affection.

Aux lésions histologiques dont nous avons parlé s'ajoutent d'autres notions :

l'existence d'une réaction de Vernes-Résorcine élevée, entre 50 et 100 (P.-E. Weil, Duvoir et Pollet);

d'une cuti-réaction forte ou intense à la tuberculine;

enfin certaines données expérimentales.

Achard et P.-E. Weil étudièrent en 1906 la tuberculose de la rate chez le cobaye. Ils obtiennent une augmentation du volume de la rate qui présente des nodules analogues à ceux que nous avons décrits, les bacilles y sont rares. Autour de la lésion primaire la rate réagit par la congestion pulpaire qui s'accompagne d'hémorragies périnodulaires presque de règle, par la sclérose des tubercules et des infarctus, plus rarement de la capsule, enfin par une réaction leucocytaire.

Dans un premier stade il y a hypertrophie des corpuseules de Malpighi, polynucléose et abondance

des macrophages avec B. K. inclus. Plus tard apparaît une réaction myéloïde de la pulpe avec prédominance des hématies nucléées sur les éléments myélocytaires.

L'étude du sang donne des résultats variables :

Leucocytose faible ou nulle, tantôt polynucléose, tantôt mononucléose. C'est surtout dans ce dernier cas que l'on voit une réaction myéloïde du sang, caractérisée presque exclusivement par les hématies nucléées.

Presqu'en même temps H. Dominici et Rubens-Duval publient des travaux en tous points concordant avec les précédents. Ces auteurs insistent sur l'intensité et la constance de la réaction myéloïde qui accompagne le processus tuberculeux, représenté par :

Les mégacaryocytes, les hématies nucléées, les myélocytes d'Ehrlich.

Ils signalent de plus :

la prédominance des hématies nucléées; le caractère massif du processus; son origine locale irréfutable; enfin la nature infectieuse du processus, qui se produit toujours, même en l'absence de tuberculisation apparente de la rate; les formes de tuberculisation les plus torpides étant celles où la rate atteint le plus grand volume.

Mais il faut dire que l'inoculation au cobaye de fragments de pulpe splénique érythroblastique n'a pas tuberculisé le cobaye ni entraîné des modifications histo-pathologiques des organes hématopoïétiques.

D'autres étiologies ont été invoquées par les auteurs, inspirés par l'anamnèse de l'histoire pathologique de leurs malades.

C'est ainsi que Firket et Souza-Campos invoquent le rôle possible de l'intoxication par le *benzol*, leur malade étant par son travail exposé aux inhalations quotidiennes de vapeurs benzoliques.

De ce facteur toxique, qui ne semble être trouvé dans aucune autre observation, nous rapprocherons cependant les expériences de Firket qui, injectant au lapin de la *saponine*, obtient avec des doses minimales et répétées, une métaplasie mégacaryocytaire prédominante, accompagnée d'une réaction myéloïde. Avec des doses inférieures il obtenait seulement une mégacaryocytose médullaire; alors que des doses supérieures entraînaient une anémie aplastique.

Avec Gaudier et Houcke nous revenons à une théorie infectieuse, leur malade ayant présenté une furonculose particulièrement rebelle, précédant de peu le début apparent de la splénomégalie-érythroblastique. Rappelons à ce propos que Katzenstein, injectant à des lapins des streptocoques trouve de nombreux mégacaryocytes au niveau de la rate.

De ces notions plus ou moins disparates il semble que seule la tuberculose soit à retenir, et que sous une forme torpide, difficile à retrouver tant par l'étude des antécédents et l'examen du sang, que par l'étude histo-pathologique des organes, elle puisse avoir un rôle pathogénique.

TRAITEMENT

Il est difficile, en ce qui concerne les érythroblastoses, de fixer une ligne de conduite thérapeutique. Nous ne connaissons en effet de l'affection que son aspect clinique. Sa nature intime de même que les liens qui unissent entre elles les réactions de la rate, du foie et de la moëlle osseuse nous échappent encore.

Comment justifier dans ces conditions la splénectomie opératoire ou fonctionnelle ? Si l'on admet avec P.-E. Weil que l'érythroblastose n'est pas une maladie de système, à l'inverse de la Leucémie, si en outre on considère, en s'appuyant sur les faits cliniques, que la rate est sinon le *primum movens* du moins l'organe le premier et le plus lésé par l'affection, la *splénectomie* proprement dite peut apparaître comme un acte rationnel.

Il faut cependant avant de s'y résoudre, poser évidemment un diagnostic précis de la splénomégalie par la ponction splénique, et s'assurer par la ponction de la moëlle osseuse que celle-ci est normale. P.-E. Weil estime qu'une légère réaction érythroblastique du foie peut ne pas être une contre-indication à l'in-

tervention. Ce qui justifie également cette intervention, c'est l'échec habituel ou le peu d'efficacité de la Radiothérapie, surtout lorsqu'il s'agit de ces grosses rates, dures, vieilles déjà de nombreuses années quand l'examen clinique les découvre. C'est aussi le peu d'action des thérapeutiques opposées à l'anémie : Méthode de Whipple, hépatothérapie, préparations ferriques et arsénicales n'arrêtent pas la déglobulisation ou n'entraînent que de passagères améliorations.

A ces arguments, en faveur de la splénectomie, on peut en opposer d'autres non moins favorables à la *Roentgenthérapie* de la rate. Tout d'abord la splénectomie est un acte « choquant » et bien des morts rapides après l'intervention lui sont imputables.

D'autre part, du point de vue doctrinal, on comprend mal l'intérêt d'une splénectomie alors que la maladie a plus ou moins silencieusement touché le foie. C'est là d'ailleurs le point crucial du débat, que seule une connaissance plus précise des relations physiologiques du foie et de la rate en pareil cas pourrait élucider. C'est pourquoi il serait du plus vif intérêt de suivre les malades splénectomisés par des ponctions systématiques et répétées du parenchyme hépatique. A cet égard l'observation de P.-E. Weil qui fit l'objet d'une communication à la Société Médicale des Hôpitaux du 1^{er} mai 1936 est extrêmement suggestive, qui montre chez un malade splénectomisé la réaction érythroblastique du foie, discrète avant l'intervention, ayant pris des proportions de plus en plus

importantes après l'acte opératoire. Par contre la réaction myélocytaire blanche dont la rate était surtout responsable, diminue ou disparaît. Quant à la moëlle osseuse elle ne semble pas participer au processus après splénectomie.

En résumé, au double point de vue pratique et doctrinal, la splénectomie pourrait apparaître, pour les tenants de la Radiothérapie, un acte peu rationnel. Mais il est encore trop tôt pour juger. Et nous ne pouvons que lire les faits que nous avons retrouvés dans la littérature.

La splénectomie a été pratiquée dans 11 cas.

L'observation de Troisier et Cattani doit être rangée à part, car elle concerne un cas « d'ictère hémolytique avec leuco-érythroblastose ». Cette symptomatologie d'ictère hémolytique qui fait défaut dans les érythroblastoses vraies nous oblige à leur faire une place à part dans le cadre des résultats heureux de la splénectomie.

Il nous reste donc 10 observations sur lesquelles 6 splénectomies furent suivies de mort rapide, de 3 à 9 jours après l'intervention :

1) Cas de *Fabre, Croizat et Guichard* (myélose splénique mégacaryocytaire) mort en 3 jours.

2) Cas de *Bianchi* (cryptoérythroblastose) mort en 4 jours.

3) Cas de *Dubinskaya* (érythroblastose) mort rapide.

4) Cas de *Gaudier et Houcke* (myélose mégacaryocytaire) mort en 5 jours.

5) Cas de *P.-E. Weil, Chevallier et G. Sée* (myélose) mort en 24 heures.

6) Cas de *Mizon* (myélose) mort en 9 jours.

Un des malades a survécu 3 mois 1/2 (Cas de *Downey, Palmer et Powell*.)

Un autre n'avait pas eu d'amélioration notable après 5 mois, et son sort reste inconnu (Cas du *Professeur Langeron*):

Deux cas seulement ont une évolution favorable : malade de MM. *Duvoir et Pollet*, qui se trouve en bonne santé après 8 mois.

Quant au malade de *P.-E. Weil, Isch-Wahl, Mlle Perlès et Scemana*, il vit encore mais dans des conditions précaires.

Que conclure de cette statistique ?

Dans un certain nombre de cas la mort semble dûe au choc opératoire.

Dans le cas de survie tous les renseignements manquent en ce qui concerne l'état de la moëlle osseuse et du foie.

En regard de ces observations nous avons celles où l'érythroblastose fut traitée par la Radiothérapie seule. Les résultats sont également mauvais dans l'ensemble.

La lecture des observations montre que la Radiothérapie a peu d'action sur la splénomégalie, qu'elle agit surtout sur la myélomatose mais très peu sur la série érythroblastique.

C'est après échec total de la Radiothérapie que *P. E. Weil* tente une splénectomie.

Il faut cependant retenir l'observation de *Carnot, Caroli et Busson* (Paris Médical 1935) qui obtiennent par Roentgenthérapie splénique et hépatique une régression rapide du volume de la rate, et du foie, qui reprend son volume normal ; mais l'anémie s'aggrave malgré l'administration d'extrait hépatique.

Enfin le cas de MM. *May, Layani, Isch-Wahl et Kipfer*, dont nous reproduisons l'observation. Si le malade a pu réagir de façon si favorable c'est que cette splénomégalie était de date relativement récente, découverte 2 ans auparavant.

Sans doute ces conclusions paraîtront-elles décevantes. Mais si l'on se rappelle les caractères de cette maladie à marche torpide pendant de longues années et qui ne se révèle à l'examen clinique qu'au moment où elle a causé dans l'organisme des désordres graves, il est peut-être encourageant de penser que l'acte thérapeutique peut permettre la survie de tels malades, et comme dans les deux cas heureux auxquels nous faisons allusion, les améliorer dans des conditions qui leur permettent pour un temps indéterminé un retour à la vie normale.

Mais nous voulons surtout insister en terminant ce chapitre thérapeutique sur la nécessité d'un *diagnostic précoce* qui permet d'agir sur une splénomégalie récente, modérée, et encore mobile : ce qui facilitera la technique opératoire. D'autre part la Roentgenthérapie agira mieux sur ces splénomégalies que sur une rate déjà fibreuse et atteinte depuis longtemps.

Signalons enfin que la *Radiothérapie pré-opératoire* a dans certains cas l'avantage de décongestionner la rate et de permettre à moins de risques la splénectomie ; de même les *transfusions pré-et post opératoires* peuvent aider le malade à subir la déglobulisation massive, consécutive à l'ablation chirurgicale.

OBSERVATIONS

OBSERVATION DE MM. V. DUVOIR, L. POLLET, J.-L. HERRENSCHMIDT et M. ARNOLDSON. (1937)

Mlle Henriette M..., blanchisseuse, âgée de vingt-deux ans, vient le 10 novembre 1936, nous demander « de lui enlever une grosse rate qui la gêne ».

Elle présente, en effet, une splénomégalie importante et ancienne, puisque déjà, il y a huit ans, au cours d'une fièvre typhoïde, le médecin appelé à lui donner ses soins, aurait reconnu l'existence d'une rate anormalement grosse et prévu l'éventualité d'une splénectomie ultérieure.

Depuis quelques mois, cette splénomégalie, jusque là bien tolérée, s'accompagne de troubles : gêne, pesant, parfois même douleurs vraies dans l'hypochondre gauche et l'épigastre, calmées par le décubitus. Coïncidant avec la réplétion gastrique, ces douleurs conduisent la malade à une restriction alimentaire assez notable pour avoir entraîné un fléchissement de l'état général : le poids actuel étant de 56 kilogrammes, l'amaigrissement aurait été de 5 ou 6 kilogrammes depuis six mois.

Actuellement, la rate, très volumineuse, déforme la moitié gauche de l'abdomen. Son bord antérieur, vertical, dépasse la ligne médiane de 2 centimètres; son pôle inférieur, comblant la fosse iliaque gauche, avoisine à 4 centimètres de distance, la symphyse pubienne. Longue de 23 centimètres, elle est lisse, uniformément ferme, mobile, indolore à la palpation.

Cette splénomégalie ne s'accompagne d'aucun symptôme clinique digne d'être retenu. Le foie a des limites normales; il n'y a ni ictère, ni ascite, ni hémorragies. Il n'y a pas de tuméfactions ganglionnaires. Signalons seulement un souffle systolique endo-apexien, léger, variable, vraisemblablement anorganique. La tension artérielle est basse : 10-4 1/2 au tensiophone de Vaquez. Les urines sont normales.

Enfin, dans le passé, on ne retrouve aucun antécédent notable en dehors de la fièvre typhoïde déjà signalée.

Les examens suivants sont pratiqués :

Examens chimiques :

Urée sanguine	0 gr. 30
Cholestérol	1 gr. 55
Lipides totaux	6 gr. 70
Albumines totales	83 gr. 20
Bilirubine	0 gr. 002

Examens biologiques :

Réaction de Bordet-Wassermann : négative.

Réaction de Vernes à la résorcine : 47 degrés photométriques.

Cuti-réaction à la tuberculine : réaction moyennement positive.

Sédimentation globulaire : une heure, 12 millimètres; deux heures, 27 millimètres; vingt-quatre heures, 95 millimètres.

Temps de saignement, trois minutes.

Temps de coagulation, onze minutes.

Rétraction normale du caillot.

Signe du lacet, négatif.

Résistance globulaire : début de l'hémolyse, 4,5 p. 1.000; hémolyse totale, 3,5 p. 1.000.

Numération globulaire : la malade nous communique

les résultats d'un examen pratiqué quelques jours auparavant :

Globules rouges	4.530.000
Globules blancs	4.500

Mis à part le Vernes, tous ces chiffres sont sensiblement normaux.

Nous trouvons cependant, le 11 novembre, outre une mononucléose importante, une anémie assez marquée, hyperchrome, avec un certain degré d'anisocytose, de poikilocytose, d'anisochromie et de polychromatophilie, quelques rares normoblastes orthochromatophiles, tous signes en faveur d'une érythroblastose possible, comme y a insisté P. E. Weil, mais vraiment trop atténués pour orienter d'emblée le diagnostic.

Hémogramme :

Globules rouges	3.370.000
Globules blancs	6.000
Hémoglobine	80
Valeur globulaire	1,36

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	36
Mononucléaires	52
Lymphocytes	12
Normoblastes orthochromatophiles : 2 p. 100 des leucocytes.	

Une épreuve de splénocontraction, provoquée par l'injection hypodermique de 1 milligramme d'adrénaline, donne peu de résultats : les dimensions apparentes de la rate ne diminuent guère que d'un centimètre ; l'examen du sang montre seulement une légère chasse leucocytaire portant principalement sur les moyens mononucléaires. Le nombre des hématies ne varie guère. Voici d'ailleurs les résultats trouvés à la quinzième minute :

Hémogramme :

Globules rouges	3.300.000
Globules blancs	10.400

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	35
Polynucléaire basophile	1
Mononucléaires	61
Lymphocytes	3

Ajoutons qu'on ne trouve plus de normoblastes, malgré de persévérantes recherches.

En résumé, splénomégalie considérable, régulière, lentement progressive depuis plus de huit ans, développée chez une jeune femme, sans autres signes cliniques appréciables, sans formule hématologique caractéristique.

Deux résultats fondamentaux manquent : un spléno-gramme et un myélogramme. La raison en est dans l'opposition systématique de la malade qui, acceptant, réclamant même une splénectomie, refusait toute ponction sternale ou splénique.

La malade continuant à réclamer l'intervention, la splénectomie fut donc décidée.

Elle fut précédée d'une *ponction splénique*, en quelque sorte préopératoire.

En voici les résultats (pourcentage d'après 500 éléments) :

Polynucléaires neutrophiles	10,8
Polynucléaires éosinophiles	2,8
Métamyélocytes neutrophiles	8,4
Myélocytes neutrophiles	3,8
Myéloblastes	2
Lymphocytes	5
Lymphoblastes	2,6

Monocytes	3
Moyens mononucléaires	5,2
Plasmocytes	3,2
Normoblastes polychromatophiles....	3
Normoblastes orthochromatophiles..	5,2
Pro-mégakaryoblastes	3,2
Mégakaryoblastes basophiles	20,2
Mégakaryoblastes polychromatophiles....	15,4
Mégakaryoblastes orthochromatophiles...	6,2
Quelques noyaux isolés.	
Fond : clair.	
Plaquettes : d'apparence normale.	
Globules rouges normaux.	

En résumé, image typique d'érythroblastose splénique avec un certain degré de myélose.

Le 25 novembre 1936, l'intervention est pratiquée par M. Sylvain Blondin : la rate apparaît très volumineuse; une injection intra-splénique de 1 milligramme d'adrénaline est nécessaire pour permettre son extériorisation. Quelques adhérences diaphragmatiques sont libérées et l'organe peut être enlevé en entier, avec deux petites rates surnuméraires. En raison de la gravité de l'opération, il n'est pas pratiqué de biopsie hépatique.

Etude anatomo-pathologique de la rate. — Aspect macroscopique : La rate, considérablement hypertrophiée, malgré son expression adrénalinique, pèse 1 kilogr. 200. Lisse, elle présente à son pôle supérieur, une plaque de *périsplénite*. A la coupe, elle est ferme et d'une couleur brun rouge uniforme.

Au microscope, la structure normale de la rate paraît assez bien conservée. On note une sclérose diffuse, plus marquée dans certaines zones, où les follicules parais-

sont infiltrés par le tissu conjonctif. Les sinus sont assez bien conservés.

Dans les cordons de Billroth, on retrouve toute la gamme des cellules de la moëlle osseuse : hémocyto-blastes, myélocytes neutrophiles et éosinophiles, normoblastes et surtout mégaloblastes, quelques très rares mégacaryocytes (2 par centimètre carré de coupe), mais, peut-être, n'avons-nous pas rencontré un de ces « nids » que peuvent véritablement former ces derniers éléments.

Les vaisseaux du hile sont entourés d'un manchon de sclérose assez considérable et déjà ancienne.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES. — Un fragment de pulpe splénique broyé et inoculé à deux lots de cobayes, par voie intraganglionnaire et intrasplénique, n'a provoqué ni tuberculisation des animaux ni modifications histopathologiques appréciables des organes hémapoïétiques des cobayes, sacrifiés cinq mois après l'inoculation, pratiquée le jour même de la splénectomie.

Comme la ponction splénique, l'examen microscopique montre donc nettement une métaplasie myéloïde de la rate prédominant sur la série rouge mégaloblastique. Leur association à un hémogramme sensiblement normal permet donc de classer ce cas dans le groupe des myéloses spléniques aleucémiques, ou, plus précisément, en adoptant la terminologie proposée par P.-E. Weil, de le dénommer *crypto-érythroblastose*.

Les suites opératoires, bien que marquées par des hémorragies sous-diaphragmatiques et une poussée fébrile de quinze jours, ont été relativement simples.

La malade a quitté l'hôpital le 15 janvier 1937. *Actuellement*, elle a repris son poids antérieur, elle se porte bien et a même recommencé l'exercice de sa profession

de blanchisseuse depuis le 10 mai 1937, ayant, sur notre conseil, attendu jusqu'à cette date.

Des *examens hématologiques* ont été régulièrement pratiqués.

L'étude de ces variations appelle quelques remarques.

Globules rouges. — Immédiatement après la splénectomie, le nombre des hématies tombe aux environs de 2.000.000, pour se relever ensuite légèrement, tout en se maintenant au-dessous de 3.000.000. Ce n'est qu'au bout de quatre mois que nous assistons à un nouveau progrès. L'augmentation récente du taux des hématies a suivi des applications localisées de benzène sur la peau (1).

Les globules rouges ont présenté, pendant tout le temps que nous avons suivi la malade, de l'anisocytose, avec microcytose, macrocytose et parfois mégaloctose, de la poïkilocytose, de l'anisochromie. Très souvent, nous avons rencontré, surtout immédiatement après l'opération, des corps de Jolly en abondance et aussi des schistocytes ; actuellement, on n'en retrouve plus.

Le taux de l'hémoglobine et la *valeur globulaire* ne soulèvent pas de remarques intéressantes en dehors du fait que cette anémie splénique est toujours demeurée hyperchrome.

Globules rouges nucléés. — La malade a eu une crise érythroblastique, car les globules rouges nucléés ont monté de 0 à 2 érythroblastes à 30 dans les jours qui ont suivi l'opération. Cette crise s'est vite terminée et,

(1) Cet essai dérive des travaux entrepris par M. Arnoldson sur l'anémie benzolique. Alors que les épidermo-réactions au benzène donnent ordinairement dans les anémies benzoliques une chute globulaire, chez les sujets témoins (normaux ou atteints d'anémie non benzolique), on constate avec une fréquence remarquable, une augmentation du nombre des hématies. Notre cas d'érythroblastose en paraît un nouvel exemple. Ces faits seront d'ailleurs publiés très prochainement par M. Arnoldson à la société d'Hématologie.

actuellement, le nombre des globules rouges nucléés se maintient autour de 2 p. 100. Nous n'avons trouvé de mégaloblastes qu'à trois reprises après l'opération.

Plaquettes. — Absolument normales, qualitativement et quantitativement, avant l'intervention, elles sont, après celle-ci, profondément modifiées dans leur nombre et leurs caractères.

Leur nombre s'élève rapidement à plus de 4 millions (28 novembre 1936).

Leur aspect se modifie également : elles sont toutes plus grandes que normalement (macrothrombocytes) et quelques-unes sont presque monstrueuses, d'une taille avoisinant celle d'une hématie (mégathrombocytes), d'une forme souvent allongée ou épineuse (voir fig. 6).

Les unes présentent une absence totale de chromomère, d'autres un chromomère diffus et pâle, d'autres enfin, un chromomère condensé en une ou plusieurs petites masses fortement colorées. L'hyalomère se teint habituellement en bleu pâle par la méthode de May-Grünwald-Giemsa mais parfois, un peu acidophile, il prend une teinte jaune rosé.

Malgré l'hyperplaquettose extrême, le *temps de saignement* est allongé à cinquante-six minutes, ce qui confirme les travaux récents de A. Dreyfuss donnant à la mégathrombocytose la même valeur qu'à la thrombopénie dans la pathogénie des purpuras. D'ailleurs, à ce moment, notre malade a présenté des épisodes hémorragiques multiples : métrorragies, épistaxis, etc.

Le *temps de coagulation* est resté de onze minutes. Le caillot se rétracte mal.

Dans les semaines suivantes, ces troubles se sont amendés, et, actuellement, les plaquettes sont normales par leur nombre et par leurs caractères.

Leucocytes. — Le nombre des leucocytes s'est élevé à un maximum de 50.800, le 3 décembre 1936, pour s'abaisser ultérieurement et se maintenir aux environs de 20.000.

Mononucléaires. — Le chiffre des mononucléaires baisse après l'intervention pour remonter petit à petit en valeur relative; mais en valeur absolue, il est resté toujours un peu au-dessus de la normale.

Les différentes variétés de mononucléaires ne se sont guère modifiées, car les taux des lymphocytes et des monocytes sont restés assez constants l'augmentation relative des moyens mononucléaires est inexacte en valeur absolue.

Granulocytes. — Le taux relatif des granulocytes augmente après l'opération, jusqu'à redevenir normal pour redescendre un peu plus tard, mais leur chiffre absolu dépasse, de beaucoup, le chiffre normal et même après leur légère diminution, il persiste une hypergranulocytose très marquée.

Pour les différentes espèces de granulocytes, éosinophiles et basophiles, il n'y a pas de grandes variations relatives ou absolues.

Les métamyélocytes apparaissent après l'opération et si leur taux relatif ne varie pas beaucoup, leur chiffre absolu montre une augmentation très nette, avec maximum pendant la crise granulocytaire pour revenir à un taux à peu près constant. Il en est de même pour les « neutrophiles à noyau en bâton ».

Quant aux polynucléaires, on constate leur diminution immédiate post-opératoire, suivie d'une augmentation très nette, mais qui n'atteint pas le taux normal. Cette augmentation est relative, car en chiffres absolus, on voit que les polynucléaires ont augmenté rapidement, pour reprendre presque leur taux habituel, sans jamais l'atteindre.

En résumé, la malade a toujours eu une déviation des neutrophiles vers la gauche; après l'opération, elle a augmenté d'une façon considérable, puis elle a régressé peu à peu en laissant toujours la formule très déviée à gauche.

Nous aurions souhaité suivre également l'évolution par des examens comparatifs de la moëlle osseuse.

Les *ponctions sternales*, enfin acceptées, se sont d'abord montrées inefficaces; puis, après plusieurs ponctions blanches, nous avons obtenu, le 3 mai 1937, le *myelogramme* suivant :

Ponction sternale (pourcentage d'après 500 éléments) :

Polynucléaires neutrophiles	20,8
Neutrophiles à noyau en bâton	9,6
Métamyélocytes	4
Myélocytes	7,4
Monocytes	4
Moyens mononucléaires	27,6
Lymphocytes	2
Normoblastes polychromatophiles....	8
Normoblastes orthochromatophiles...	4
Promégakoblastes	1,2
Mégakoblastes polychromatophiles....	6
Mégakoblastes orthochromatophiles...	1,4
Nombreux noyaux isolés.	

Ce qui frappe dans cette ponction, c'est la diminution considérable des cellules jeunes, surtout de la série myéloïde et l'état de dégénérescence de ces éléments. En définitive, il existe une hypoplasie nette de la moëlle osseuse, habituelle d'ailleurs en pareil cas.

Nous n'avons pu encore obtenir de notre malade l'acceptation d'une *ponction hépatique*.

La malade a été revue récemment :

Elle a repris son travail, et présente une grosse amé-

lioration de son état général, son foie n'a pas augmenté de volume.

Seul l'examen du sang a été pratiqué (M. Valentin).

Globules rouges	2.500.000
Globules blancs	44.000
Hémoglobine	55
Polynucléaires	50 %
Métamyélocytes	8 %
Eosinophiles	2 %
Lymphocytes	19
Moyens mono	7
Grand mono	12

OBSERVATION DE MM .FIRKET et SOUZA-CAMPOS. (1921)

Un homme de 40 ans, présente depuis 1920 une asthénie qui augmente et s'accompagne de dyspnée, de douleurs lombaires, d'œdème des chevilles et de la face, l'obligeant à arrêter son travail en janvier 1921, (le malade avait travaillé dans une usine où il était exposé à l'inhalation de vapeurs benzoliques).

Le 13 janvier 1921 :

G. R.	1.744.000	Hg.	25 %
G. B.	5.300		

2 jours après :

G. R.	1.272.000	Hg.	17 %
G. B.	4.200		

avec anisocytose, poïkilocytose; 48 % de poly-neutro; 2,5 myélocytes; très peu de normoblastes et une absence de plaquettes. Résistance globulaire : Hi 48 %, Ht 32 %.

Deux transformations sanguines font remonter les G. R. à 2.000.000 avec 34 % d'Hg. et baisser les G. B. à 3.360.

Mort le 20 janvier 1921.

Autopsie.

Aplasie complète de la moëlle des os longs. (transformations graisseuse).

Le foie et la rate présentent des foyers de nécrose, et une transformation myéloïde avec normoblastose, myélocytose très importante, mégacaryocytose prédominante, abondante pigmentation ferrique, tuberculose des ganglions médiastinaux, nodules tuberculeux enkystés du poumon gauche.

OBSERVATION DE M. CÉSA BIANCHI (1921)

« *Splénomégalie myéloïde aleucémique* ».

Une femme de 50 ans, indemne de tuberculose, de syphilis et de paludisme, présente depuis 2 ans (hiver 1917-18) une tumeur douloureuse de l'hypocondre gauche. Après un an d'accalmie : recrudescence des douleurs, accompagnées de fatigue générale. On constate une augmentation du volume de la rate et du foie, l'examen général restant négatif.

L'examen de sang montre :

G. R. 4.000.000. Hg. 65 % V. G. 0. 8.

G. B. 3.800 éléments par mm³.

Poly-neutro : 45 ; Poly-éosino : 1 ; pas de myélocytes, ni hématies nucléées.

Le *Traitement arsenical* fait disparaître l'anémie mais la rate augmente progressivement de volume. Un nouvel examen de sang (28 juin 1930) est sensiblement normal.

Le 1^{er} février 1921 :

Splénectomie difficile, car nombreuses et solides adhérences.

Le foie paraît normal, pas d'adénopathie. La mort sur-

vient brusquement 4 jours après. L'autopsie n'est pas pratiquée.

La rate : poids 1 kg. 120, rouge foncé, zones de *tissu myéloïde* avec tous les éléments de la série granulocytaire;

foyers *érythroblastiques*, arrondis, correspondant à des *Zozes* aréolaires de coloration rouge vineuse, gélatineuses, visibles à la section de la pulpe splénique. Ils sont exclusivement formés d'éléments de la série rouge, et de mégacaryocytes qui sont les éléments les plus intéressants. Selon l'auteur, ils ne présentent aucun rapport sinon de voisinage avec le *reticulum*. On suit leur développement :

formes primordiales (mégacaryoblastes de Ferrata);

formes jeunes (ou mégacaryocytes lymphoïdes de Ferrata);

formes au stade de maturité;

éléments de transition, formes en *pseudo-karyokinèse*, formes âgées, formes dégénérées en *pycnose*, enfin résidus nucléaires.

Une abondante et remarquable iconographie accompagne le travail de Bianchi, qui est des plus démonstrative et met bien en évidence l'abondance des mégacaryocytes.

OBSERVATION DE DUBINSKAJA (1928) (cas II)

Une femme de 48 ans, sans antécédents, entre le 28 février 1928, pour douleurs et sensations de pesanteurs de l'épigastre, datant de 1 an environ. L'examen montre une énorme hypertrophie de la rate, dont le bord inférieur est distant de 2 travers de doigts de la crête iliaque, foie non palpable, pas de ganglions, pas de température.

Examen du sang : légère réaction myélocytaire.

G. R. 4.270.000, anisocytose, polychromatophilie.

Hg. 40 %.

G. B. 23.000.

Poly-neutro : 58; Poly-éosino : 2; Lympho : 28; Monocytes : 6; Myélocytes : 5; myéloblastes : 1. Quelques normoblastes.

Le 9 mars 1928 : *Splénectomie*.

La Rate pèse 3 kgs. Mort rapidement après l'intervention.

Examen histologique de la rate.

La pulpe présente des infarctus et une transformation myéloïde totale : éléments mononuclés. et polynucléaires éosinophiles. Nombreuses cellules géantes en karyolyse ; par places, réticulum épaissi.

OBSERVATION DE M. FAVRE (cas personnel. FAVRE, CROIZAT et GUICHARD : « *Myélose aleucémique mégacaryocytaire* ». Contribution à l'étude des syndrômes hépato-spléniques.)

Il s'agit d'un malade qui fit un long séjour à l'Hôtel-Dieu de Lyon. Son histoire se résume dans l'apparition d'un syndrome hépato-splénique, caractérisé, outre l'existence d'un gros foie, par une rate très volumineuse débordant largement dans l'abdomen. L'état général resta pendant longtemps conservé. La formule hématologique rouge et blanche examinée à plusieurs reprises, était entièrement normale, à part une légère polynucléose. Ce n'est qu'à la phase terminale que survient une poussée de leucocytose à 20.000, avec réaction myélocytaire nette du sang.

En présence de cette splénomégalie pauci-symptoma-

tique, on discute à plusieurs reprises l'intervention, mais on hésite devant l'âge et le volume de la rate. L'opération fut enfin décidée et permit l'exérèse d'une énorme rate d'aspect homogène à la coupe. L'exitus suivit de 3 jours l'intervention.

Autopsie. — Résumé du protocole nécropsique. Lésions sensiblement analogues au niveau du foie, de la rate et d'un ganglion prélevé au hile hépatique.

Foie. — Aspect de foie myéloïde en pleine reviviscence myéloïde, cellule hépatique normale, sans cirrhose.

On trouve : 1° de *volumineuses cellules ovalaires*, isolées ou réunies 2 à 2 à noyau clair, arrondi, nucléolé, faisant souvent suite aux cellules de Küpfer tuméfiées.

2° des *nodules myéloïdes* refoulant les travées hépatiques, constitués de myéloblastes, de myélocytes et de polynucléaires, rares globules rouges nucléés.

3° des *mégacaryocytes* très nombreux, isolés dans les espaces intra-trabéculaires, le plus souvent dans les îlots myéloïdes, sous différents aspects : éléments adultes, figures de dégénérescence à noyau pycnotique et aspects pseudo-karyokinétiques.

Quelques-uns appendus par un sorte de pédicule au cadre réticulaire, parfois amas de 2 ou 3 gros éléments : polycaryocytes, soit tuméfaction réticulo-endothéliale (1^{er} stade des éléments mégacaryocytaires.

Rate.

Bouleversement de la pulpe, follicules amoindris, métaplasie myéloïde diffuse totale ; mégacaryocytes abondants, surtout dans les sinus dilatés, dont les parois sont modifiées.

Ganglion.

Aspect macroscopique normal, complet remaniement : corticale : follicules lymphoïdes en partie remplacés par cellules claires ; vestiges irréguliers de la capsule

Transformation myéloïde, lympho rares groupés en petits amas dans la corticale ou la médullaire.

Amas myéloïdes, avec myéloblastes, myélocytes, poly-neutro et éosino nombreux, quelques plasmocytes, et des mégacaryocytes, très abondants (48 par champ) prédominant dans les voies caverneuses contre la capsule, ou au centre des îlots myéloïdes. Aspect polymorphe, pas de globules rouges nucléés.

Enfin dans la médullaire : *nodules caséeux* : nombreuses cellules épithéliales et géantes du type Langhans, présentant le caractère du follicule tuberculeux, à différents stades évolutifs, mais réserves en l'absence d'ino-culation.

OBSERVATION DU P. LANGERON (1930) (cité par FAVRE, CROIZAT et GUICHARD).

Une femme de 55 ans, sans antécédents, consulte pour des vertiges, des troubles digestifs vagues, des pesanteurs abdominales, de l'amaigrissement.

Le 1^{er} décembre 1930 on trouve une grosse rate, indolente descendant à l'ombilic, un gros foie, régulier indolent, léger subictère conjonctival, pas de ganglions, pas de température ; le reste de l'examen est négatif sauf tendance aux ecchymoses.

Temps de saignement : 3'30" ; temps de coagulation : 12' avec un caillot normal. Signe du lacet négatif.

G. R. 3.500.000. Hémoglobine 70 %. V. G. I.

Anisocytose, polychromatophilie ; Hématies nucléées nombreuses.

G. B. 7.200.

Poly-neutro : 78-73 ; poly-éosino : 2-4 ; poly-baso : 1-2. pas de formes anormales de globules blancs.

BW négatif. M. B. augmenté de 12 %.

Le 17 novembre 1931, mêmes signes fonctionnels, rate augmentée, ballonnement sans ascite, état général moins bon.

G. R. 2.490.000. Hémoglobine 90 %. V. G. 1-80.

Anisocytose, hématies nucléées nombreuses. Résistance globulaire Hi 5 0/00. G. B. 8.400.

Poly-neutro : 55-70; poly-éosino : 4-0; poly-baso : 3-1; Lympho mono : 35-27; grands mono : 1-2.

Splénectomie. — Transfusion de 250 cc. pré et post-opératoire.

Le 3^e jour après l'intervention : réaction rénale azotémique post-opératoire. (Urée 2 gr. 40) qui s'amende après 15 jours.

1 mois après :

G. R. 2.720.000. Hg. 70 %. V. G. 1-29.

G. B. 20.400.

Poly-neutro : 94; Lympho-mono : 6.

3 mois 1/2 après :

G. R. 2.010.000. Hg. 80 %. V. G. 1-99.

G. B. 30.000.

Poly-neutro : 80-82; poly-éosino : 3-0; Lympho mono : 15-16; Grands mono : 2-2. Mauvais état général.

En Mars 1932, la malade part chez elle, pas de nouvelles.

Examen histologique. — Fragment de foie, prélevé à l'intervention, réaction myélocytaire discrète, surtout dans les capillaires intratrabéculaires : myéloblastes, myélocytes. Quelques globules rouges nucléés, mégacaryocytes, assez nombreux, de type adulte, aucune altération de la cellule hépatique, aucun signe histologique de cirrhose.

Rate. — Parenchyme paraissant normal, sauf au niveau d'un nodule vaguement arrondi, formé de cavités multiples, juxtaposées, contenant de très nombreux élé-

ments mononucléés, à noyau foncé, en tâche d'encre, et protoplasme éosinophile. Ce sont des globules rouges nucléés, véritables nids érythroblastiques, qui voisinent avec des mégacaryocytes situés dans les mêmes cavités. Le tissu splénique qui sépare ces lacunes arrondies est très riche en myéloblastes et myélocytes surtout éosinophiles. Les poly sont par contre rares.

OBSERVATION DE MM. GAUDIER et HOUCKE.

Un homme de 48 ans, qui avait eu 2 ans auparavant une furonculose grave, avec anthrax, présente depuis une dizaine de jours une augmentation du volume du ventre avec coliques douloureuses de l'hypocondre gauche.

Il s'agit d'un sujet amaigri et anémié présentant une température à 38°. L'examen décèle une grosse rate, atteignant l'épine iliaque antéro-supérieure; ni foie, ni ganglions perceptibles.

Le sang, à part une légère leucopénie et un peu de mononucléose est normal.

G. R. 4.200.000. G. B. 4.9000.

Poly-neutro : 56; poly-éosino : 4; Grands mono : 12; moyens mono : 12; lympho : 16.

Splénectomie suivie de mort le 9^e jour.

Autopsie.

Rate : 3 kg. 300, consistance ferme, 2 infarctus, grosses travées scléreuses.

Examen histologique :

Sclérose intense : épaissement capsulaire et travées fibreuses. Raréfaction et réduction du volume des follicules de Malpighi, congestion très marquée des si-

nus veineux. Dans les cordons : splénocytes, lymphocytes, plasmocytes, myélocytes, éosinophiles, quelques globules rouges nucléés. Surtout abondance de mégacaryocytes d'aspect variables, pycnose fréquente, par endroits transition nette des cellules endothéliales en mégacaryocytes, abondance également de thrombus vasculaires, à mégacaryocytes et plaquettes.

Foie : 1.820 gr., légèrement cirrhotique, sans foyer myéloïde ni mégacaryocytaire. *Malle osseuse* costale et tibiale : hyperplasie, prédominance de myéloblastes et myélocytes, mégacaryocytes rares.

OBSERVATION DE MM. DOWNEY, PALMER et POWEL (1930)

« *L'origine des mégacaryocytes dans la rate et le foie dans un cas de myélose atypique* ».

Femme de 56 ans, qui entre dans le service le 8 mai 1925. L'affection avait débuté 3 ans auparavant par dyspnée, asthénie et poussées successives de purpura. Deux ans plus tard elle s'aperçoit que son abdomen grossit progressivement en même temps qu'elle éprouve des douleurs de plus en plus vives dans la moitié gauche de l'abdomen.

A l'entrée, elle se plaint de ballonnement douloureux de l'abdomen, de dyspnée. L'examen révèle de l'œdème des malléoles, des taches purpuriques cutanées, mais surtout une énorme rate qui va du bord costal au pelvis et rejoint en avant la ligne médiane ombilicale. Pas de ganglions.

Plusieurs examens de sang pratiqués montrèrent une anémie modérée, croissant de 3.390.000 à 2.400.000 avec polychromatophilie, poïkilocytose et anisocytose.

Hémoglobine 60.

Au 3^e examen (19 mai 1925), on trouva 1 mégaloblaste pour 100 leucocytes et au 5^e (24 juin 1925) de nombreux mégaloblastes. Le taux des globules blancs augmente de 1.950 à l'entrée jusqu'à 3.300 par mm³.

Les plaquettes montaient du taux initial de 32.000 jusqu'à celui de 420.000. On trouva un jour, en petit nombre dans le sang circulant des noyaux de mégacaryocytes dépourvus de protoplasme, analogues à ceux que figure Di Gugliemo.

La formule leucocytaire montre un taux sensiblement normal de poly-neutrophiles (de 63 à 51 %). Un pourcentage légèrement élevé de poly-éosinophiles (2, 3 et 1 %) et de poly-basophile (7 et 4 %). Il y avait un certain degré de lymphocytes de 35 à 32 %. Des myélocytes furent trouvés de façon presque constante (5,8 puis 12 %) et également quelques myéloblastes.

En raison de la faible leucocytose, pas de traitement radiothérapique.

La *Splénectomie* fut pratiquée le 9 août 1925. Elle fit monter le taux des globules jusqu'à 10.000. L'état clinique s'améliore. Le malade sort de l'hôpital mais meurt le 26 novembre suivant sans que l'autopsie puisse être faite.

Examen histologique. — La Rate pèse 2.700 : mégacaryocytes nombreux dans les sinus, myéloblastes. Globules rouges nucléés moins abondants.

Le foie (fragment prélevé au cours de l'intervention) : mégacaryocytes à différents stades, myéloblastes et globules rouges nucléés.

Conclusion. — nombre relativement grand de mégacaryocytes. L'auteur conclut à origine locale des mégacaryocytes dans foie et rate, signale leur présence dans le sang.

OBSERVATION DE MM. P.-E. WEIL, P. CHEVALLIER
ET G. SÉE (1933)

Malade de 58 ans, sans antécédents, vient consulter pour des phénomènes douloureux de l'hypocondre gauche. Bon état général. Grosse splénomégalie.

Sang : G. R. : 5.000.000 ; Hem. : 70 ; G. B. : 22.000 ; Poly. : 79 ; eosino : 0 ; Baso : 1 ; Moyens mono : 10 ; Grands mono : 8 ; Lympho : 7.

Aucun élément anormal du sang.

Temps de saignement 10'5".

Splénectomie après transfusion de 300 cm³.

Rate énorme 2.700 gr. adhérente.

Mort : 2 heures après l'intervention.

Examen histologique de la rate :

Capsule épaissie, consistance ferme, aspect homogène rougeâtre, nodules hémorragiques.

Nappe cellulaire presque uniforme, quelques follicules de Malpighi, bandes fibreuses, nodules pathologiques type Gandy-Gamma et dégénératifs spéciaux.

Abondance de mégacaryocytes et polymorphisme cellulaire avec présence de tous les types de la leucémie myélogène.

OBSERVATION DE MM. P.-E. WEIL, S. PERLÈS
ET SCEMANA (1936)

« Un cas de splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire diagnostiquée cliniquement par la ponction splénique : Splénectomie.

Le malade âgé de 54 ans, consulte pour fatigue, douleurs dans le flanc gauche en novembre 34, souffrant depuis 3 ou 4 ans. On constate une rate énorme des-

cendant dans la fosse iliaque gauche, débordant en dedans la ligne blanche, le foie, gros, ferme, dépasse de 3 travers de doigts. Pas d'adénopathies ni ascite.

Aucun antécédent : BW négatif, Cuti-Réaction à la tuberculine positive forte. Vernes-resorcine 17.

Hemogramme :

G. R. : 3. 700.000 ; Hémoglobine : 75 ; V. G. : 1 ;

G. B. 18.660 ; Poly : 42 ; Baso : 2 ; Mono : 4 ; Grands mono : 4 ; Cell. souches : 5 ; Promyelo : 5 ; Myélo-neutro : 24 ; métamyélo : 14 ; normo : 24 % ; mégalo : 24 %.

Splénogramme :

Poly : 5 ; Lymph : 10 ; mono : 1 ; métamyélo : 2 ; myélo neutro : 17 ; myélo eosino : 1 ; promyélo : 2 ; hémocytolae : 5 ; hémohistioblastes : 2 ; normo : 38 ; mégalo : 17 ; nombreux hémotoblastes, globules rouges peu altérés. Très nombreux éléments par champs. Quelques mitoses, grosses réactions érythroblastiques, mégacaryocytes énormes (10 par lames). Donc l'examen hématologique montre qu'il s'agit d'une splénomégalie avec érythroblastose et réaction myéloïde intense.

La ponction de la rate met en évidence une importante mégacaryocytose.

Traitement : Radiothérapie : 3 séries de rayons X. 1 série de 24 séances, 2 séries de 13.

Légère diminution de la rate et de la leucocytose qui oscille autour de 7.000 et arrive à 2.000. Disparition totale des formes leucocytaires jeunes, pas de changement notable de l'érythroblastose.

La ponction splénique montre peu de changements, la mégaloblastose reste plus importante dans la rate que dans le sang par rapport à la normoblastose. Donc action pas nulle, mais moins nette que dans la leucémie myéloïde.

En avril 1935 après 24 séances de radiothérapie :

Hémogramme :

G. R. : 2.590.000 ; Hémoglobine : 70 ; V. G. : 1.3 ;

G. B. : 1.800 ; Poly : 4 ; Baso : 1 ; Lympho : 3 ;
moyens mono : 16 ; monocytes : 8 ; promyélo : 3 ; myélo-
neutro : 8 ; métamyélo : 7 ; normo : 5 ; mégalo : 3.

Splénogramme :

Poly : 12 ; Lympho : 13 ; mono : 7 ; myélo-neutro :
10 ; métamyélo : 10 ; hémohistio : 0.5 ; hémocyto : 2 ;
plasmocytes : 0.5 ; normo : 30 ; mégalo : 15 ; hémato-
blastes peu nombreux. Pas de mégacaryocytes. (ponction
difficile à lire).

Myélogramme :

Poly : 20 ; métamyélo : 6 ; lympho : 17 ; lympho
jeunes : 1 ; mono : 7 ; myélo-neutro : 8 ; normo : 30 ;
mégalo : 11 ; moëlle très pauvre en éléments (2 par-
champs) pas de mitoses, peu d'éléments jeunes, pas de
mégacaryocytes, moëlle presque aplasique.

En décembre 35 après nouvelles séances de Radio-
thérapie :

Hémogramme :

G. R. : 2.050.000 ; hémoglobine : 50 ; V. G. : 1.2 ;

G. B. : 1200 ; poly : 59 ; eosino : 1 ; lympho : 15 ;
moyens mono : 14 ; monocytes : 3 ; métamyélo : 4 ;
myélo neuf : 1 ; myélo eosino : 1 ; cellules souches : 1 ;
normo : 6 %.

Splénogramme :

Poly : 18 ; baso : 1 ; métamyélo : 3 ; lympho : 22 ;
mono : 9 ; myélo neutro : 10 ; hémohistio : 1 ; normo :
26 ; mégalo : 9.

Eléments peu nombreux (5 à 6 par champs) au lieu
de 50 comme précédemment.

Formes lymphoïdes et monocytaires plus nombreuses.
Pas de mitoses. Pas de mégacaryocytes.

Myélogramme :

Poly : 43 ; métamyélo : 2 ; mono : 7 ; lympho : 8 ; myélo neutro : 6 ; mégalo : 9 ; normo : 25. Pas d'hématoblastes ; pas de mégacaryocytes.

Devant l'insuccès du traitement Radiothérapique on propose la *splénectomie* qui fut pratiquée le 13 janvier 1935 par le docteur d'Allaines.

Suites parfaites : La rate pèse 2 kg. lisse sans péricapnite rouge à la coupe. 2 cicatrices de petits infarctus petites élevures sphériques de la grosseur d'un pois, de même couleur, mais consistance différente.

A la coupe : perte de l'architecture normale, tissu homogène, disparition des corpuscules de Malpighi, amas de globules rouges, d'hématies nucléées, surtout de type normoblastiques, myéloblastes moins nombreux, souvent en mitose, amas de myélocytes. Dans certains points éléments à noyaux clairs (fibroblastes), éléments endothélioides de type hémohistioblastes, et hémocytoblastes, à noyaux boursoufflé, vésiculeux devenant parfois monstrueux. Les mégacaryocytes rares dans certains points, fréquents en d'autres ; ils ont une origine tantôt réticulaire, tantôt endothéliale alors qu'ici leur point d'origine était toujours l'endothélium des sinus.

On trouve en outre quelques infarctus, des grains jaunes, des zones anhistes, autour d'un noyau dense, fibreux. L'auteur se demande s'il ne s'agit pas de zones en voie de caseification, quoique pas de B. K. ni cellules géantes.

Foie. (fragment prélevé par biopsie), architecture normale mais les capillaires présentent des mégaloblastes, des normoblastes, des hémohistioblastes, rares rares mégacaryocytes.

Résultats. — Momentanément amélioration réelle avec diminution de l'anémie. Actuellement, malade vivant,

mais anémique et subictérique, foie plus volumineux, plus ferme sans syndrome d'hypertension portale. Après une grippe, état de congestion pulmonaire persistante avec crachats sans B. K. Cuti-réaction à la tuberculose très positif.

Réactions Vernes-résorcine 27

En mars 1936.

Hémogramme :

G. R. : 2.420.000 ; hémoglobine : 60 ; V. G. : 1,2 ;

G. B. : 21.000 ; poly : 65 ; baso : 1 ; lympho : 1 ; grands lympho : 1 ; mono : 13 ; métamyélo : 5 ; myélo neutro : 4 ; normo : 70 ; mégalo : 5 % ; hémoblastes : 33.000 ; hématies granul : 1,6 % ; quelques corps de Jolly.

Myélogramme :

Poly : 40 ; éosino : 1 ; baso : 1 ; métamyélo : 5 ; lympho : 1 ; mono : 8 ; lympho jeunes : 7 ; lymphoblastes : 5 ; cellules souches : 3 ; cellules type mono : 8 ; cellules réédér : 4 ; hémocytoblastes : 2 ; normo : 14 ; plasmocytes : 1.

Moëlle très pauvre en éléments lymphoblastiques, nombreuses cellules souches, pas de mégacaryocytes, l'aspect myéloïde a disparu, seuls quelques éléments adultes.

Hépatogramme :

Poly : 32 ; éosino : 1 ; moyen mono : 10 ; cellules souches : 1 ; hémohistio : 1 ; hémocyto : 1 ; myélo neutro : 1 ; mono : 3 ; mégalo : 2 ; normo : 48 dont 14 en mitose.

Quelques cellules hépatiques, quelques mégacaryocytes. La lame n'est pas très riche en éléments. Forte réaction normo-mégaloblastique et myélocytaire avec mégacaryocytes.

En avril 36 :

Hémogramme :

G. R. : 2.470.000 ; G. B. : 18.200 ; poly : 63 ; éosino : 1 ; lympho : 8 ; moyens mono : 17 ; monocytes : 13 ; myélo neutro : 2 ; myélo base : 1 ; hémoglobine : 50 ; valeur globulaire : 1 ; métamyélo : 1 ; norme : 13 %.

Myélogramme :

Poly : 4 ; lympho : 3 ; mono : 7 ; myélo neutro : 2 ; métamyélo : 1 ; hémocyto : 3 ; hémohistio : 2 ; norme : 35 ; myélocytes : 6.

Pas d'hématoblastes, cellules peu nombreuses, pas de mégacaryocytes. Réaction myéloïde presque nulle.

Hépatogramme :

Poly : 17 ; éosino : 2 ; baso : 1 ; lympho : 29 ; mono : 14 ; myélo neutro : 1 ; métamyélo : 3 ; hémohistio : 1 ; hémocyto : 1 ; plasmocytes : 2 ; norme : 22 ; mégalo : 0. nombreuses cellules hépatiques. Forte réaction hématopoïétique du foye. normo-mégakoblastique sans mégacaryocytes.

OBSERVATION DE MM. ETIENNE MAY, F. LAYANI.

P. ISCH-WAHL et M. KIPFER. (1937)

M. P., soixante-deux ans, professeur de musique, vient consulter dans les derniers jours de janvier 1937, parce qu'il se sent de plus en plus fatigué et qu'il a eu récemment une hémorragie intestinale. Sa maladie s'est installée lentement depuis deux ans environ. Elle s'est manifestée par trois ordres de symptômes : de l'amaigrissement, des troubles digestifs, une asthénie croissante.

Jusque là bien portant, faisant preuve d'une grande activité M. P. commence à maigrir dans les premiers

mois de 1934. On attribua cet amaigrissement à des difficultés matérielles et morales, d'autant plus facilement qu'aucun trouble ne venait attirer l'attention. Mais la courbe du poids, en dépit de tous les traitements institués, ne cessa de fléchir d'une façon constante et régulière. En juin 1935 le malade avait perdu 6 kilogrammes, passant de 65 à 59 kilogrammes ; en ces derniers mois l'amaigrissement s'est encore accentué : de juin à janvier, M. P... a perdu encore 7 kilogrammes, soit au total 13 kilogrammes en deux ans.

En janvier 1935 sont apparus les premiers troubles digestifs, des périodes de débacle diarrhéique ont alterné avec des phrases de constipation. *En octobre 1936 survient une hémorragie intestinale de sang rouge suivie pendant quatre à cinq jours de selles noires, marc de café.* Le médecin consulté à cette occasion insiste sur le volume de la rate qu'il avait trouvée augmentée l'année précédente. Le reste de l'examen paraît avoir été négatif : quelques médications stimulantes sont données sans grand résultat. Vers le 15 janvier dernier, nouvelle hémorragie intestinale moins abondante que la première, qui dure quelques heures, et qui décide le malade à venir consulter.

Parallèlement est apparue une asthénie de plus en plus grande. Dernièrement, au cours de ses leçons M. P... est obligé de s'asseoir, le front couvert de sueur ; finalement il a dû renoncer à toute activité. L'interrogatoire n'apprend rien de plus ; M. P... a toujours joui d'une excellente santé, il n'a jamais eu ni pleurésie ni accident qui fasse penser à la tuberculose. Malgré les troubles digestifs constants il a conservé un excellent appétit et n'a jamais présenté le moindre trouble gastrique.

A l'examen on est frappé par le faciès du malade dont les joues amaigries, allongées de varicosités sialaires, rappellent le faciès des hépatiques.

Le *foie* est augmenté de volume. Alors que la limite supérieure de l'organe passe par le 5^e espace intercostal, le bord inférieur facile à délimiter se trouve à cinq travers de doigt du rebord costal. L'hépatomégalie homogène porte sur les deux lobes, surtout sur le droit. La face antérieure est lisse, régulière, indolore ; la glande se déplace facilement lors des mouvements respiratoires.

Mais la *rate* surtout est nettement hypertrophiée. On accroche son pôle inférieur sur la ligne ombilicale ; son bord antérieur crénelé se perçoit à trois travers de doigt de la ligne médiane. Dans l'ensemble, la rate mesure 18 centimètres sur 14 centimètres. Elle est lisse, indolore au palper, de consistance ferme et parfaitement mobile. L'abdomen est souple, sans trace de circulation collatérale. On ne trouve ni ascite, ni adénopathie, ni subictère. L'examen le plus attentif ne décèle pas de purpura ; le malade n'a eu ni épistaxis, ni gingivorragies. Les muqueuses ne sont pas décolorées. Le signe du lacet est négatif.

L'amaigrissement est notable ; la figure est émaciée et le poids n'est que de 48 kilogr. 500 pour une taille de 1 m. 65.

Le reste de l'examen est négatif. T. A. : 14-7. Réflexes tendineux normaux. Pas de signe d'Argyll-Robertson. Poumons normaux. Pendant les huit jours que le malade passe à l'hôpital aux fins d'examens complémentaires, la température ne dépasse pas 37°2-37°5.

Les examens du sang ont donné les résultats suivants :

Globules rouges : 4.100.000 ; hémoglobine : 80 p. 100 ; valeur globulaire : 1.

Globules blancs : 37.600 ; polynucléaires neutrophiles 61 p. 100 ; polynucléaires éosinophiles : 2 ; lymphocytes 3 ; moyens monucléaires : 18 ; monocytes : 9 ; promyélocytes : 4 ; myélocytes : 3.

Il existe en outre 12hématies nucléées pour 100 leuco-

cytes, avec 7 normoblastes et 5 mégablastes. L'anisocytose des hématies est marquée et s'accompagne de polychromatophilie légère.

La résistance globulaire est légèrement diminuée, le début de l'hémolyse se faisant dans une solution à 5,2 p. 100 ; le temps de saignement est de quatre minutes, le temps de coagulation de trois minutes, avec un mode de coagulation normal.

Les recherches humorales ne fournissent aucun renseignement particulier.

Urée du sang : 0 gr. 45 ; sucre : 1 gr. 08 ; cholestérol : 1 gr. 65 ; albumines : 76 gr. ; sérine : 51 gr. 40 ; globuline : 24 gr. 60 ; R. : 2,1.

La formule sanguine est si spéciale qu'elle permet presque à elle seule de porter le diagnostic d'érythroblastose. La ponction des différents centres hématopoïétiques le rend en tous cas absolument certain. Voici, en effet, les résultats que nous a fournis la ponction de la rate, du foie et de la moëlle osseuse :

1° *Splénogramme* :

Polynucléaires neutrophiles : 27 ; lymphocytes : 10 ; monocytes : 7 ; métamyélocytes : 2 ; myélocytes neutrophiles : 6 ; promyélocytes : 14 ; hémocytochrome : 1 ; histioblastes : 29.

Fond épais, peu de G. R. quelques uns basophiles ; très nombreux éléments par champ, présence de mégacaryocytes.

2° *Hépatogramme* :

Polynucléaires neutrophiles : 41 ; polynucléaires éosinophiles : 1 ; polynucléaires basophiles : 4 ; lymphocytes : 5 ; monocytes : 10,5 ; métamyélocytes : 7 ; myélocytes : 13 ; promyélocytes : 8 ; histioblaste : 1 ; monohistiocyte : 1 ; normoblastes : 6 ; mégablaste : 0,5.

Nombreuses cellules hépatiques sur les bords de la préparation. Quelques mégacaryocytes. Hématoblastes nombreux.

3° *Myélogramme* :

Polynucléaires neutrophiles : 49 ; polynucléaires éosinophiles : 3 ; polynucléaire basophile : 1 ; lymphocytes : 9 ; monocytes : 13 ; métamyélocytes : 9 ; myélocytes : 7 ; promyélocyte : 1 ; normoblastes : 6 ; mégaloblastes : 3.

Fond peu épais, non granuleux ; peu d'hématoblastes ; éléments peu nombreux, 5 à 6 par champ ; très rares mégacaryocytes.

La *ponction de la rate*, en révélant le grand nombre des éléments par champ, met en évidence un processus prolifératif portant avant tout sur la série normoblastique et mégaloblastique. La réaction myéloïde est nette et de l'ordre de ce qu'on observe dans la plupart des érythroblastoses. Les cellules originelles des séries myéloïde et érythroblastique, c'est-à-dire l'hémocytoblaste et l'hémohistioblaste se rencontrent dans une proportion minime, mais suffisante pour permettre d'affirmer que toute la série depuis l'élément originel est représentée dans la pulpe splénique. Les mitoses que l'on y rencontre viennent confirmer l'impression de la rate proliférative, tumorale, donnée par l'abondance des éléments. Comme il est de règle dans cette affection, on retrouve dans la rate le *mégacaryocyte*, élément dont la présence avait le plus frapper les premiers observateurs qui, se basant sur l'examen de rates prélevées à l'opération ou à l'autopsie, avaient donné à la maladie le nom de splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire.

La *ponction du foie* montre que le processus prolifératif se développe également dans cet organe ; l'affection, selon la loi générale, touche le couple spléno-hépatique.

L'hépatogramme montre également des mégacaryocytes en petit nombre.

La ponction de la moëlle sternale révèle la passivité de ce centre hématopoïétique qui est d'une pauvreté cellulaire générale et d'une pauvreté érythroblastique en particulier, qui semble assez spéciale à cette maladie.

Après Radiothérapie la régression du foie et de la rate a été importante et rapide et, en très peu de temps, il s'est fait un renversement de la formule sanguine, comme en témoignent les deux numérations suivantes :

20 mars :

Globules rouges : 3.340.000 ; hémoglobine : 75 p. 100 ; valeur globulaire : 1,1 ; globules blancs : 14.800 ; polynucléaires neutrophiles : 62 p. 100 ; polynucléaires éosinophiles : 5 ; lymphocytes : 2 ; moyens mononucléaires : 9 ; monocytes : 14 ; promyélocytes : 8.

L'anisocytose, la poïkilocytose, la polychromatophilie sont encore marquées et l'on compte 6 normoblastes pour 100 leucocytes.

14 avril :

Globules rouges : 3.660.000 ; hémoglobine : 75 p. 100 ; valeur globulaire : 1 ; globules blancs : 12.800 ; polynucléaires neutrophiles : 75 p. 100 ; polynucléaires éosinophiles : 3 ; lymphocytes : 3 ; moyens mononucléaires : 7 ; monocytes : 11 ; promyélocyte : 1.

L'anisocytose persiste avec polychromatophilie légère, mais on ne trouve plus d'hématies nucléées.

La radiothérapie a ainsi entraîné une tendance au retour de la formule sanguine vers la normale. La diminution du nombre des globules blancs, la disparition presque complète des hématies nucléées et des myélocytes sont particulièrement frappantes.

Le malade revu le 15 septembre 37 présente un état général parfait, on constate une régression du volume

de la rate, dont seul le pôle intérieur est encore palpable sous les fausses-côtes. Le foie dépasse le rebord costal, sa matité verticale mesure 14 cm. La T. A. au Vaquez est de 16-10.

L'examen du sang : (M. Valentin).

Globules rouges : 3.920.000 ; globules blancs : 7.200 ;
hémoglobine : 85 ; polynucléaires : 76 ; mono : 14 ;
lympho : 4 ; éosino : 6 ; normo et mégalo : absence ;
réticulocytes : 8 %.

CONCLUSIONS

La splénomégalie chronique avec 2 érythroblastose de l'adulte est une affection grave dont l'évolution lente, longtemps torpide, conduit fatalement à la mort.

Son tableau clinique est varié, et la réaction érythro-myélocytaire et mégacaryocytaire qui en est la caractéristique hématologique, ne trouve pas toujours sa traduction dans la formule sanguine. C'est ce qui explique que la maladie ait souvent été méconnue, ou décrite sous des noms divers.

C'est dire aussi l'intérêt majeur de la *Ponction de la Rate*, ou mieux des *ponctions couplées* des centres hématopoïétiques. Ces ponctions ont permis :

— de faire la synthèse des érythroblastoses et d'en fixer le cadre nosologique;

— de les définir au point de vue anatomo-clinique comme une affection du seul groupe spléno-hépatique : la rate est l'organe le premier et le plus lésé, la moëlle osseuse au contraire ne participe pas à cette reviviscence des fonctions hématopoïétiques embryonnaires;

— de déceler les formes *cryptogénétiques* et d'en révéler la relative fréquence;

— enfin et surtout de permettre un *diagnostic précoce*.

Du point de vue d'une thérapeutique :

— la *Radiothérapie* a peu d'action sur la splénomégalie; elle agit sur la réaction myélocytaire, mais très peu sur la série érythroblastique;

— la *Splénectomie*, de même, n'arrête pas le processus au niveau du foie. Cependant ces deux thérapeutiques comptent des résultats favorables; et s'il est actuellement trop tôt pour conclure de façon formelle en faveur de l'une ou de l'autre, on est en droit de prévoir une amélioration du pronostic si sombre des érythroblastoses, dûe à la précocité du diagnostic qui permet d'agir sur un processus encore localisé.

Vu : Le Doyen
G. ROUSSY.

Vu : Le Président
CLERC.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

AUBERTIN (C.). — L'examen du sang dans le diagnostic des splénomégaties chroniques. *Journal Médical F.* 1911, p. 513.

AUBERTIN et KINDBERG. — Anémies spléniques. *Nouveau Traité de Médecine*, Roger-Widal-Tessier.

BARTH (H.). — Ueber Riesenzellenbildung bei Leukämie. *Virchow's archiv. F. pathol. Anatomie und Physiologie*, 1925. 256, Heft, 3, p. 693-704.

BENHAMOU. — Les anémies spléniques cryptogénétiques. *Bulletin Médical*, 1931, v. II, p. 667.

BIANCHI (C.). — Splenomegalia myeloïde aleucemica. *Hæmatologica*, 1921, 2 p. 65-124.

CARNOT, CAROLI, BUSSON. — *Paris Médical*, N° 20, 1935.

CLERC. — Splénomégaties avec myélémie de l'adulte. *In Traité de Médecine* Roger-Widal-Teissier. Fascicule *Sang*, p. 412, p. 406.

DOWNEY (H.), PALMER (M.) et POWELL (C.). — The origin of the megacaryocytes in the spleen and liver in a case of atypical myelosis. *Folia Hæmatologica*, 1930, t. 41, p. 55-72.

DUBINSKAYA (B.). — Ueber die Riesenzellen. Formen der myelose. *Virchow's Archiv.*, 1928, t. 270, p. 192-204.

- DUMONT. — Myélose aleucémique mégacaryocytaire.
Thèse Lyon, 17 nov. 1933.
- FIRKET (J.). — Recherches sur la différenciation des mégacaryocytes et leurs fonctions. *C. R. Société de Biologie*, 1922, t. 37, p. 86.
- Recherches sur la régénération des plaquettes. *C. R. Société de Biologie*, 1922, t. 37, p. 85.
- Revue critique sur la nature et la régénération des plaquettes. *Bulletin d'Histologie*, 1925.
- FIRKET et de SOUZA-CAMPOS. — Generalized megacaryocytic reaction to Saponin poisoning. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, vol. 33, 1922 No. 378, p. 271.
- Recherches sur l'anémie expérimentale produite par la Saponine. *C. R. Société de Biologie*, 1921, 8 oct., p. 730.
- I megacariociti nel sangue periferico contributo alla patologica del « sistema megacariopocetico ». *Hæmatologica* Vol. IV, Fasc. I., juin 1923, p. 182-203.
- HOUCKE. — Contribution à l'étude anatomo-pathologique de la tuberculose de la rate. *Thèse* Lille, 1928.
- Origine endothéliale des mégacaryocytes dans un cas de splénomégalie myéloïde aleucémique. *C. R. Société de Biologie*, Lille, 11 février 1930, t. 1; p. 725.
- LEQUIME (J.). — Un cas d'anémie myéloïde splénomégalique. *Société Médicale des Hôpitaux*, Paris, 1^{er} juillet 1932.
- GANDOLFO. — Policariociti e megacariociti negli organi embrionali di mammiferi e nelle anemie sperimentali. *Hæmatologica*, 1925, t. 6, p. 244.

GAUDIER (H.) et HOUCKE (E.). — Etude anatomo-clinique d'un cas de splénomégalie myéloïde aleucémique. *Revue des maladies du foie et du pancreas*, 1930, t. V. p. 120-132. (2 fig. in texte).

DI GUGLIELMO (G.). — Un caso di eritroleucemia megacariociti in circolo o loro funzione piastrinocinetica. *Folia Medica*, 1917.

HUGONOT et SOHIER. — Splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire amyélocythémique et tuberculeuse. *Le Sang*, n° 9, 1935.

MÉNÉTRIER et AUBERTIN. — La leucémie myéloïde. *Collection Leauté*.

-- Leucémie myéloïde et myélomatoses. *Journal Physiologie et de Pathologie Générale*, 1906, p. 652.

MERKLEN (P.) et WOLF. — La libération globulaire : correlations fonctionnelles entre la moëlle et le sang. *Presse Médicale*, 8 mars 1930, n° 20, p. 329.

MIZON. — La splénomégalie myéloïde aleucémique. *Thèse Lille*, 1930.

NOEL, DECHAUME, CROIZAT et GUICHARD. — Le système réticulo-endothélial normal et pathologique. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 déc. 1932.

PERLÈS (S.). — Ponction de la Rate. *Thèse Paris* 1935.

RATHERY. — Spénomégalie du type myéloïde sans myélocythémie. *C. R. à la Société de Biologie*, 1^{er} février 1902, p. 138.

RAGANEAU. — Etude pathogénique du syndrome : splénomégalie avec anémie et myélémie. *Thèse Lyon*, 1925-26.

SPERONI (D.) et LLAMBIAS (J.). — Sobre un caso de esplenomegalia con hemacito-eritroblastemia az megacaryocitis tissural. *Prensa Medica Argentina*, N° 35, 20 mai 1929, XV, p. 1513.

TROISIER et CATTAN. — *Soc. Med. Hopitaux*, 1932.

VAQUEZ et AUBERTIN. — Nature de l'anémie splénique myéloïde. *Tribune médicale*, 14 mai 1904, p. 311.

— Nature de l'anémie splénique myéloïde. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 14 mai 1904.

VILLA (L.). — Splénomégalie myéloïde aleucémique. Splénectomie. Survie avec apparition d'un état érythroplastrino-leucémique. *Archivo di Patologia e Clinica Medica*, 1927, I.

P.-E. WEIL. — *Société Médicale des Hôpitaux*, 1^{er} février 1936. « Un cas de splénomégalie érythroblastique diagnostiqué par la fonction splénique. »

— *Société Médicale des Hôpitaux*, 22 mai 1936, (Présentation de malades).

— *Société de Biologie*, 23 mai 1936.

Morphologie des globules rouges dans la crypto-érythroblastose. *Société d'Hématologie*, juillet 1936.

Sang, n° 7, juillet 1936.

« La splénomégalie crypto-érythroblastique. *Annales de la Médecine*, Oct. 1936.

Société d'hématologie italienne, 9 avril 1937.

P.-E. WEIL, CHEVALLIER et G. SÉE. — *Sang*, 7^e année, n° 8, Nov. 1933.

P.-E. WEIL et CLERC. — La splénomégalie chronique avec anémie et réaction myéloïde du sang. *Semaine Médicale*, 12 novembre 1902, n° 46, p. 373-374.

- Diagnostic des splénomégalias. *Gazette des Hôpitaux*, 1905, p. 1635.
 - De la splénomégalie chronique avec anémie et myélémie. *Archives Gén. de Médecine*, 1902, p. 560-592.
 - La myélémie. Sa valeur sémeiologique. *Presse Médicale*, f. 1904, p. 113.
 - Notes sur la splénomégalie avec anémie et myélémie. *C. R. à la Société de Biologie*, Paris, 1904, p. 945.
- WUYTS (A.). — À propos de l'origine des mégacaryocytes. *Le Sang*. 1931, t. V, p. 425.
-

118